

L'intolérance au gluten : une nouvelle entité clinique existe en dehors de la maladie Cœliaque. Etude comparative à partir de tests biologiques.

Intolerance to Gluten: a New Clinical Entity Exists Besides Celiac Disease. A Comparative Study of Diagnostic Methods.

Mussi RA.¹, Loap S.², Jaeger R.³, Gigon F.⁴, Lieners C.⁵

¹ Centre Médical, 120 bd du Montparnasse 75014 Paris E-mail : rmussi@libertysurf.fr

² Nutri Science Clinic : 174 Bd Haussmann 75008 Paris : suvaloap@gmail.com

³ Service Gyneco-Obstétrique Hôpital Nord Parisien 95200 Sarcelles : rjgyneco@wanadoo.fr

⁴ Service Interuniversitaire Médecine Préventive Université Paris V Descartes 75005 Paris.

⁵ Evomed Luxembourg L-9834 Holzthum.

Key words

IgG Food Sensitivity
Gluten intolerance
Celiac disease

Mots clefs

IgG sensibilité alimentaire
Intolérance au gluten
Maladie Cœliaque

Abstract

Allergy type III or commonly called food intolerance is controversially discussed in the medical community. Intolerance to gluten is a rising problem and is among the most frequently diagnosed food intolerances. It must be clearly distinguished from celiac disease, an autoimmune disease induced by gluten, which has a prevalence of 1-2 %.

Gluten intolerance cannot be diagnosed with commonly used anti-gliadin tests because of their poor sensitivity.

In the present study conducted on 744 subjects, suffering from several chronic inflammatory diseases, we compared a commercially available serological test, based on ELISA technology with approved anti-gliadin tests commonly used in specialized french laboratories. With the Elisa method more than 50% were tested positive to gluten. 208 patients underwent both diagnostic technics, 112 were positive with the ELISA test and only 4 were positive with the classical laboratory tests. The results show that more than 96% of positive ELISA testing remains negative with the classical laboratory test. These latter only became positive in case of an active celiac disease or in severe pathological condition before final diagnosis of celiac disease

Furthermore all subjects tested positive to gluten with the Elisa method had to avoid gluten and showed a significant improvement of their symptoms.

These results show the existence of clinical entity between the diagnoses of celiac disease and non-celiac (defined by negative serological anti-gliadin tests) which remained undiagnosed until today, which possibly might be called partial gluten intolerance or non-celiac gluten sensitivity.

Résumé

Les allergies de type III communément appelées intolérances alimentaires semblent actuellement assez mal définies voire controversées dans le milieu médical. L'intolérance partielle au gluten est l'une des plus fréquentes d'entre elles. Elle doit être définitivement distinguée de la maladie cœliaque, une maladie auto-immune, dont la prévalence est estimée entre 1 à 2%. Le diagnostic de l'intolérance partielle au gluten n'est pas établi, les tests sérologiques faisant actuellement défaut.

Dans l'étude présentée ici, incluant 744 patients souffrant de diverses pathologies chroniques, on a comparé un test sérologique commercialisé de technologie ELISA, mesurant les réactions d'anticorps IgG au gluten, avec les tests classiques de sérologie gluten pratiqués par les laboratoires spécialisés français.

Avec la méthode ELISA plus de 50% des patients ont été testés positifs au gluten. 208 patients ont été testés avec les 2 méthodes. 112 d'entre eux étaient positifs au test ELISA alors que seulement 4 patients ont réagi positivement aux tests français. Ainsi 96% des réponses positives au test ELISA demeurent négatives avec les tests classiques. Ces derniers ne réagiraient positivement qu'en cas de maladie cœliaque ou d'une d'intolérance sévère au gluten proche de cette maladie.

Une majorité de patients testés positifs au gluten, et ayant exclu le gluten de leur alimentation, ont montré une nette amélioration clinique de leurs symptômes.

Ces résultats démontrent qu'entre la maladie cœliaque et la normalité (définie par la négativité à tous les tests sérologiques classiques), il existe bien un état intermédiaire que l'on peut qualifier d'intolérance partielle au gluten ou de sensibilité non-cœliaque au gluten

Abbreviations

IBS : Irritable bowel syndrome

CD : Celiac disease

PGI : Partial gluten intolerance

Abréviations

IBS : Irritable bowel syndrome

MC : Maladie cœliaque

IPG : Intolérance partielle au gluten

Introduction

L'immuno-nutrition est un nouveau champ de la nutrition, basé sur la sensibilité de notre organisme à certains aliments (1). Les bienfaits ou méfaits de notre alimentation dépendent aussi de notre système immunitaire. Le concept d'intolérances alimentaire est directement associé à ce nouveau domaine de la médecine. Il faudrait en fait savoir se nourrir selon son immunité, certains aliments n'étant pas bien acceptés car mal tolérés par notre système immunitaire (2). En fait, tout aliment pénétrant dans l'organisme est un élément étranger qui va faire l'objet d'un contrôle strict par le système immunitaire tout au long de la muqueuse intestinale (250m² de surface d'échange) et contenant 80% de nos cellules immunitaires. Cette muqueuse ou barrière intestinale, face à l'agression de certains aliments immunologiquement mal tolérés, dont le gluten pour certains patients, est l'objet de multiples réactions locales inflammatoires (3,4).

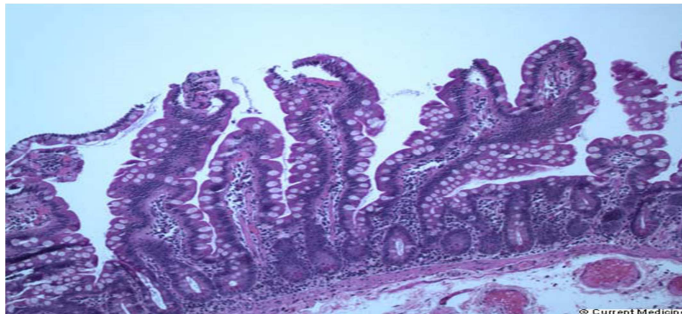


Figure 1: Cellules entérocytaires plissées de la muqueuse duodénale saine.

Une perturbation de l'équilibre de la flore intestinale ou dysbiose en résulte. Cette dysbiose rend la muqueuse intestinale poreuse et la barrière perméable, ce que l'on connaît sous le terme anglo-saxon de « leaky gut syndrom » (5,6). Cet état dysbiotique et cet intestin poreux sont à l'origine du passage de macromolécules indésirables et des toxines vers le courant sanguin. Le blé, et son constituant protéique le gluten, est un des aliments le plus susceptible de créer cette réaction immuno-inflammatoire de la muqueuse intestinale. Des complexes immuns relevant des allergies de type III (interaction antigènes alimentaire-anticorps de type IgG) sont ainsi formés. Ces derniers vont se distribuer dans différents organes et perturber un certain nombre fonctions et de métabolismes (7,8), selon un mécanisme non encore élucidé et être à l'origine de nombreuses pathologies chroniques (9,10).

- symptômes du côlon irritable (4,14) : diarrhées, constipation (12,13) et/ou alternances de diarrhées et constipations (13,14) flatulences et ballonnements, spasmes abdominaux, colites ainsi que dans la maladie de Crohn (15).

- Troubles du métabolisme lipidique. Obésité(16), surpoids ou à l'inverse difficulté à prendre du poids (par malabsorption digestive).

- fatigue chronique (17) et fibromyalgie.

- céphalées et migraines (18)

- pathologies ORL (congestions naso-sinusiennes ou pseudo-sinusites notamment) et affections respiratoires(19) dont l'asthme (20)

- certaines affections dermatologiques : eczéma (5,20) urticaire(21), peau sèche, acné, dermatite (22), angioedème (23), vieillissement cutané.
- pathologies de l'appareil locomoteur (musculaire, tendineuse et articulaire) dégénérative et inflammatoire (74), ostéoporose.
- certaines affections psychologiques : dépressions (24) et troubles du comportement (anorexie-boulimie). L'autisme et l'hyperactivité ou ADHD (25) chez l'enfant pourrait être favorablement influencé par la prise en charge des intolérances alimentaires, avec notamment exclusion du gluten et/ou de la caséine du lait
- Possiblement diverses maladies auto-immunes (26) dont l'hypothyroïdie associée à la maladie de Hashimoto.

En allergologie, il est important de différencier (27) les réactions allergiques de type I qui donnent des réactions immédiates, parfois explosives bien connues : prurit, gonflement des muqueuses, urticaire et rougeurs sur la peau, et plus graves encore l'œdème de Quincke et choc anaphylactique. Ces réactions, ou vraies allergies sont dépendantes des anticorps de type IgE. Ces allergies peuvent-être d'origine alimentaire mais aussi et plus majoritairement provenir d'autres origines (pollens, poussières acariens, latex et bien d'autres).

Ces allergies immédiates de type I doivent être différenciées (28), des réactions allergiques de type III, à immuns complexes, sans manifestations cliniques brutales comme c'est le cas dans les allergies de type I (29).Elles sont chronologiquement retardées, c'est-à-dire survenant entre 4h et 3 jours après la prise alimentaire (30). On parlera donc ici plus volontiers d'intolérance alimentaire pour ces allergies à mécanisme retardé. Elles sont de type III, IgG dépendantes (11,30,31). Les intolérances alimentaires ont été reconnues et décrites comme étant des réactions d'hypersensibilité à un ou plusieurs aliments de nature non-allergique, par opposition aux allergies immédiates de type I, IgE dépendantes (27). Ces intolérances alimentaires pourraient être à l'origine de nombreuses pathologies chroniques (32). L'une des plus fréquentes de celles-ci, avec l'intolérance au lait de vache et probablement à l'œuf, est certainement l'intolérance ou hypersensibilité au gluten.

L'intolérance au gluten est actuellement assimilée et confondue, pour la communauté scientifique, avec la maladie cœliaque (MC) (26,33,34). C'est une maladie auto-immune, à prédisposition génétique (77): fréquence de porteurs HLA-DQ2 et HLA DQ8 (9), caractérisée

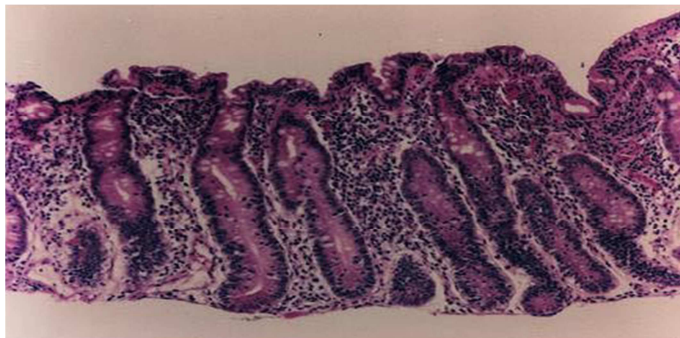


Figure 2: Maladie cœliaque: atrophie des villosités intestinales

par une atteinte de tout ou partie des villosités recouvrant l'intestin grêle (Fig. 2). Le gluten est un ensemble de protéines d'origine végétale retrouvées dans l'endosperme de certaines céréales (blé, seigle, orge, avoine, épeautre, kamut). Il constitue avec l'amidon, la réserve énergétique de la graine. Il existe principalement deux types de protéines, les gluténines et prolamines, ces dernières semblent fortement

impliquées dans la MC (35). La prévalence selon les études les plus récentes montre que cette affection touche en Europe un patient sur 300 voire un patient sur 100 (33,36,37). Cette maladie est due à une intolérance totale au gluten. Il en résulte une malabsorption intestinale, des diarrhées chroniques, des carences alimentaires, des déficits particulièrement en fer, en calcium, vitamines du groupe B qui conduisent à des troubles de la croissance notamment chez l'enfant. Les malades cœliaques doivent donc s'abstenir à vie de consommer les produits contenant du gluten. La maladie cœliaque se diagnostique à partir des éléments sérologiques avec notamment la recherche d'anticorps spécifiques (33,38,39), et sur les données histologiques obtenues à la biopsie de l'intestin grêle. Le seul traitement connu à ce jour de la MC reste de suivre un régime strict à vie excluant toute source de gluten dans l'alimentation (excipients de médicaments compris).

Le but de cette étude est de définir :

1- L'existence d'une hypersensibilité ou intolérance partielle au gluten (IPG) qui est un stade intermédiaire entre la maladie cœliaque et un état clinique dit de « normalité », c'est-à-dire ne présentant aucune réactivité immunologique ou hypersensibilité au gluten avec les tests réalisés dans les laboratoires français. Actuellement les patients qui se plaignent notamment, mais pas exclusivement, de troubles intestinaux et qui se situent dans cet état « indéterminé », sont le plus souvent considérés et classés comme souffrant du syndrome du colon irritable ou IBS (Irritable Bowel Syndrome) pour les anglo-saxons (10,11,40,41,42,43,44,45,46,47,75,76)

2- La prévalence de cette intolérance dite partielle au gluten au sein de la population étudiée.

Matériel et méthodes

L'étude multicentrique (6 praticiens ont participé à cette étude) s'est portée sur 744 patients, hommes et femmes âgés entre 4 et 85 ans à majorité d'origine caucasienne.

Critères d'exclusion :

- Age inférieur à 3 ans.
- Patients présentant une déficience en IgA.
- Patients présentant une gammopathie monoclonale à IgG.
- Patients présentant une auto-exclusion du gluten de leur alimentation.

L'étude a été réalisée en deux temps.

Une première série de 239 patients a été réalisée entre avril 2006 et janvier 2008. Ces patients souffraient de diverses pathologies chroniques à manifestations variées : digestive, O.R.L, dermatologique, respiratoire, rhumatologique, psychiatrique, de fatigue chronique et/ou de surpoids. Ces patients ont bénéficié du test Imupro 300(technique ELISA) qui consistait en la recherche d'anticorps IgG sur 267 aliments.

Une deuxième série de 505 patients a été réalisée entre février 2008 et mai 2012. Les patients concernés par cette deuxième série présentaient les mêmes caractéristiques raciales, de sexe et d'âge que les patients de la première série. Ils souffraient des mêmes symptômes et/ou pathologies chroniques que les patients de la première série. Ces patients ont bénéficié

également d'un test Imupro 300 qui consistait en la recherche des mêmes anticorps IgG, cette fois sur un échantillon de 270 aliments.

La méthode :

Le test utilisé lors de ces deux études est un test sérologique de technicité ELISA, de conception allemande (Ridascreen r-Biopharm, Darmstadt, Germany) dénommé Imupro 300 déjà éprouvé dans d'autres études (15,16,18,48). Son but est d'établir un lien entre l'absorption de certains aliments et certains problèmes de santé, lien qui ne serait pas, d'un point de vue immuno-nutritionnel, clairement établi de nos jours. Il permet de mettre en évidence des allergies alimentaires à mécanisme d'apparition retardé que l'on qualifie plus simplement d'intolérances alimentaires. Ce test consiste en un prélèvement d'un échantillon sanguin, prélevé à jeun et mis en contact avec les protéines représentatives de 270 aliments (y compris certains des additifs alimentaires). Ce test permet une recherche simple et rapide des intolérances en dosant, sur l'échantillon fourni, et pour chacun des aliments testés, la quantité réactive d'anticorps ou immunoglobulines IgG. Différents autres tests ont été pratiqués, dans diverses études (43,44,49,50), comme diagnostique spécifique d'intolérances alimentaires.

Les sous-classes d'IgG mises en évidence lors de ce test ELISA qui sont activement sécrétées lors des processus réactionnels inflammatoires en cas d'allergies alimentaires de type III, à mécanisme retardé, sont principalement les IgG1 et les IgG3, plus faiblement les IgG2. Les IgG1 et les IgG3 sont en effet pro-inflammatoires car capables d'opsoniser l'antigène alimentaire, de phagocytose et de stimulation du complément. Les IgG4 ne jouent pas de rôle en cas d'allergies alimentaires à retardement. Voir la discussion et le tableau 1

Tableau 1 : Aperçu des caractéristiques des sous-classes IgG

Fonction	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Neutralisation	++	++	++	++
Opsonisation	+++	+	++	-
Sensibilisation des mastocytes	+	-	+	-
Activation du complément	++	+	+++	-
Transplacentaire	+	+	+	+
Diffusion extravasculaire	+++	+++	+++	+++
Concentration moyenne dans le sérum en mg/ml	9	3	1	0,5
Type de réaction	Type II	Type IV	Type III	Type I
Liaison aux cellules mononucléaires	++	(+)	+++	++
Liaison aux neutrophiles	+	-	+	-

Les résultats rendus seront fonction de la quantité d'IgG mesurée pour chacun des 270 réactifs alimentaires. Plus grande est la quantité d'anticorps IgG détectée, et plus forte sera l'intolérance de notre système immunitaire vis-à-vis de l'aliment testé. Le résultat du dosage est rendu en microgrammes d'anticorps IgG par millilitre de sang et classé selon quatre niveaux d'intolérances alimentaires en dehors du niveau 0 pour lequel aucune intolérance n'est reconnue (inférieur à 7,5 ug/ml). Le classement distingue donc quatre niveaux, de faible à très forte intolérance:

- Entre 0 et 7,49 µg/ml : niveau 0. Il n'y a pas d'intolérance reconnue.
- Entre 7,5 et 12,49 µg/ml : niveau 1. Il s'agit d'une intolérance positive mais faible.
- Entre 12,5 et 19,9 µg/ml : niveau 2. Il s'agit d'une intolérance positive classée modérée.
- Entre 20 et 49,9 µg/ml : niveau 3. Il s'agit d'une intolérance classée forte.
- Pour des valeurs supérieures ou égales à 50 µg/ml : niveau 4. Il s'agit d'une intolérance très forte.

La sérologie gluten pratiquée, chez 106 des patients de l'étude, auprès des laboratoires spécialisés (Biomnis et Cerba pour plus de 90% des tests) était basée sur certains des anticorps suivants (39).

- Les anticorps IgA et IgG anti-transglutaminase (51).
- les anticorps IgA anti-endomysium. (51)
- Les anticorps IgA et IgG anti-gliadine

Par ailleurs, Il n'a pas été procédé dans ce travail à des biopsies de muqueuse intestinale pour étude histologique, ni à la recherche de l'expression des gènes.

Résultats

Le rendu de notre étude impliquant 744 patients étudiés à partir du test ELISA, réunissant les deux séries d'avril 2006 à mai 2012 prend en compte, pour le premier bras de cette étude, uniquement les résultats concernant l'intolérance au gluten (269 autres aliments ont par ailleurs aussi été testés qui pourront faire l'objet d'études complémentaires).

Il faut préciser qu'un certain nombre de patients (assez faible au regard du grand nombre de patients inclus dans l'étude) ont présenté une intolérance isolée soit à l'avoine, soit au seigle, reconnues comme des céréales contenant du gluten, mais qui étant négatifs pour le test spécifique du gluten n'ont pas été logiquement comptabilisés comme réagissant positivement au gluten.

Le test ELISA d'intolérance au gluten :

397 patients sur les 744 inclus dans l'étude ont présenté une intolérance au gluten soit 53,36 %, ceci constituant une très forte prévalence eu égard aux statistiques épidémiologiques

communément admises qui établissent une prévalence entre 0,5 et 2% pour l'intolérance au gluten ou maladie cœliaque.

Dans la première version (2006 à 2008) concernant 239 patients, 106 ont été trouvés positifs au gluten (soit 44,35%). La répartition de ces 106 patients selon les niveaux d'intolérance est la suivante : 20 au niveau 1, 52 au niveau 2, 22 au niveau 3 et 12 au niveau 4.

Dans la deuxième version (2008 à 2012) 291 patients étaient positifs au gluten (soit 57,6%). La répartition de ces 291 patients selon les niveaux d'intolérance est la suivante : 100 au niveau 1, 87 au niveau 2, 75 au niveau 3, 29 au niveau 4.

Tableau 2 : Test ELISA : répartition des patients positifs au gluten selon les niveaux d'intolérance.

	Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3	Niveau 4
Version 1 (2006-2008)				
106/239	20	52	22	12
44,35%	8,37%	21,75%	9,20%	5,02%
Version 2 (2008-2012)				
291/505	100	87	75	29
57,62%	19,80%	17,22%	14,85%	5,74%
TOTAL V1 + V2				
397/744	120	139	97	41
53,36%	16,13%	18,68%	13,03%	5,50%

Les tests biologiques comparatifs :

Dans le deuxième volet de notre étude, une étude comparative a été réalisée entre le test ELISA Imupro et les tests classiques de sérologie gluten effectués dans les laboratoires spécialisés français. 208 tests comparatifs ont pu être ainsi réalisés. Sur ces 208 tests de sérologie gluten effectués à la fois par le test Imupro et par les tests des laboratoires français, 112 se sont révélés être positifs au gluten selon le test Imupro (tous niveaux d'atteinte confondus) et 4 seulement se sont révélés positifs aux tests classiques réalisés dans nos laboratoires (fig.3). On en conclut donc que 108 patients retrouvés positifs au gluten par le test ELISA Imupro ne le sont pas par les tests classiques effectués par nos laboratoires : soit une discordance de 96,4%. Il est utile d'ajouter, et selon toute logique, que les 96 patients négatifs au gluten au test Imupro étaient aussi négatifs aux tests français

La conclusion de ces résultats, surprenante à nos yeux c'est qu'un très faible pourcentage de patients (4 sur 112 soit seulement 3,6%) détectés positifs au test ELISA (52), ont été dépistés par les tests sérologiques officiels effectués dans les laboratoires français. Ce qui pose un vrai problème faisant l'objet de notre discussion.

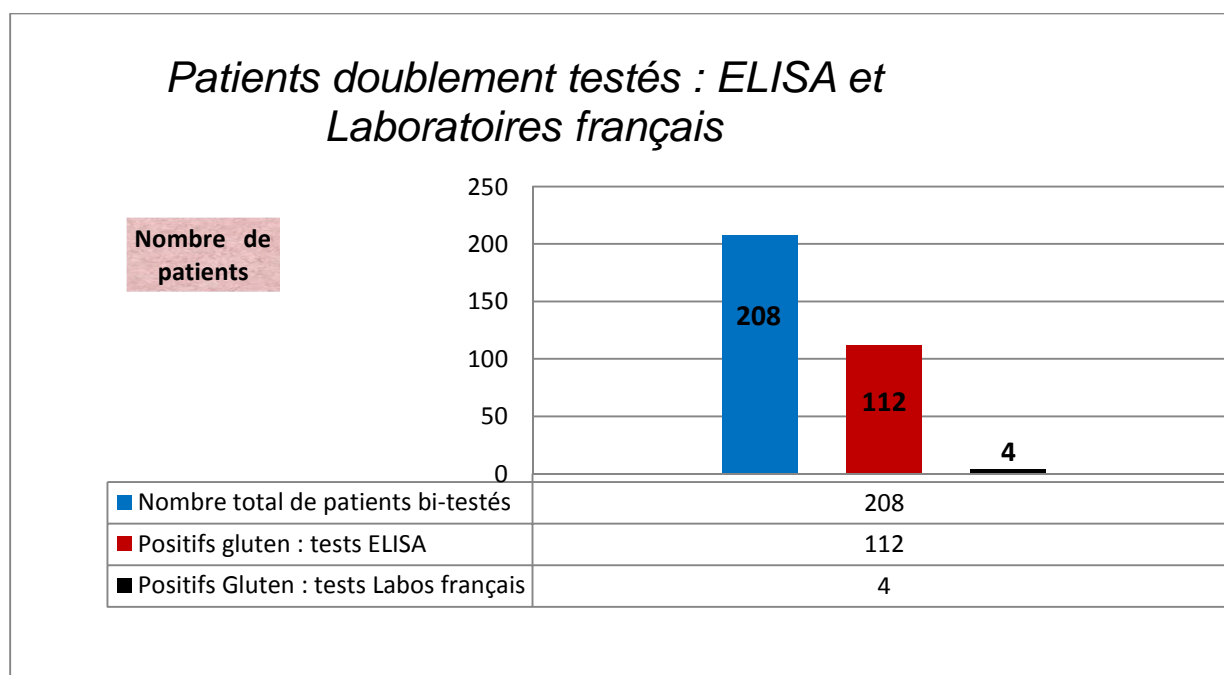


Figure 3 : Patients ayant été testé à la fois par ELISA et les laboratoires français

Discussion

Les objectifs préalables au démarrage de l'étude étaient :

- Reconnaître un état d'intolérance partielle ou d'hypersensibilité au gluten situé entre la normalité et la MC

- Evaluer sa prévalence au sein d'une cohorte de 744 patients testés.

L'étude présentée ici concerne essentiellement le gluten et les céréales contenant du gluten, bien que 264 autres aliments et additifs alimentaires aient aussi été testés par le test ELISA.

La première constatation de notre étude, qui, rappelons-le, concerne 744 patients au total, met en évidence la très forte prévalence retrouvée au test ELISA de positivité au gluten (53). En effet sur ces 744 patients, 397 se sont révélés positifs au gluten (tous niveaux confondus) soit 53,36 % des cas, ce qui est considérable. Ce chiffre est très loin des 1 % en moyenne (de 0,3 à 2% selon les études et populations étudiées), annoncés officiellement comme statistiques épidémiologiques de la MC.

En revanche, la prévalence des intolérances alimentaires non- cœliaques dans la littérature varie entre 2 et 30% (54,55) Le problème est, qu'actuellement en France, et d'un point de vue strictement nosologique, l'intolérance au gluten est fortement assimilée, sinon confondue à la maladie cœliaque. Des études récentes, dont celle de Carrocio (55), mettent aussi clairement en évidence l'existence d'une entité clinique nouvelle qui correspond à une sensibilité au gluten qui est différente de la maladie cœliaque. Sur 920 patients inclus dans son étude, il retrouve 30% (276/920) d'intolérance (ou hypersensibilité) au gluten, dont 7,6% présentent une intolérance au gluten isolée et 22,4% une intolérance associée à d'autres intolérances alimentaires.

La seconde constatation, fort troublante, issue de notre étude, c'est la comparaison entre les résultats sérologiques provenant du test ELISA, quant à la positivité des patients au gluten, et les résultats obtenus, pour la même recherche d'intolérance au gluten, par les laboratoires spécialisés français, ceci concernant bien entendu la sous-population dans l'étude ayant bénéficiée des deux tests soit 112 patients. La discordance est majeure puisque plus de 96% (108 sur 112) des positivités au test ELISA étaient négatifs aux tests des laboratoires français (anticorps IgA et IgG anti-gliadine et anti-transglutaminase pour la grande majorité des examens effectués). Il semble donc y avoir un véritable problème, à la fois, de détection de l'intolérance au gluten en France, bien qu'en forte prévalence selon notre étude, mais aussi et conséquemment de sa reconnaissance comme entité clinique à part entière (55)

Quelles sont les interrogations posées par cette étude :

La première concerne la pertinence de l'utilisation des IgG comme paramètre biologique pouvant définir, en cas d'élévation anormale, une réaction allergique retardée ou d'intolérance de type III. Il s'agit-là d'une controverse qu'il faut tenter de clarifier. En effet, pour certains, dont une étude récente (56) la formation d'anticorps IgG en réaction à une prise alimentaire, notamment du gluten, doit être considérée comme un processus physiologique. Les taux plus élevés d'IgG seraient proportionnels à la quantité absorbée de blé, donc de gluten. Nos observations cliniques ne vont pas dans ce sens: sécrétion physiologique certainement oui pour tous, mais inférieure à 7,5 ug/ml ce qui est le seuil de positivité du test ELISA. Les taux élevés (supérieurs à 7,5 ug/ml) dans notre étude (du niveau 1 au niveau 4 du test) sont retrouvés chez des patients indépendamment de la consommation excessive ou non de céréales contenant du gluten. Ces taux élevés correspondent à une hypersensibilité ou intolérance partielle au gluten, et non à un excès de consommation. Cependant, il est manifeste que ces taux vont diminuer régulièrement, de façon progressive suite à une éviction du gluten de l'alimentation pour revenir à une norme dite physiologique.

Autre élément de controverse : les sous-classes d'IgG (67)

Ainsi pour certains, les IgG seraient donc des anticorps protecteurs, assurant davantage « une tolérance orale » plutôt qu'une réaction inflammatoire à l'origine d'une allergie retardée de type III (57). L'incompréhension et une partie de la discussion réside dans le fait que les IgG sont divisés en 4 sous-classes : IgG1, IgG2, IgG3 (58,59) et les IgG4.

Les IgG4 sont physiologiquement liés à l'allergie de type I, IgE dépendante (60,61,62). Ils peuvent être considérés comme un véritable antidote aux IgE. En effet, l'IgG4 est considéré comme un « blocking antibody » face à IgE. Un rapport IgG4/IgE maximal explique une faible probabilité de réaction allergique (63,64). La concentration d'IgG4 est environ 10.000 fois plus élevée que celle d'IgE. L'IgG4 peut ainsi se lier plus rapidement et fréquemment aux allergènes que l'IgE (20,65). Cependant, l'IgG4 ne peut sécréter qu'environ 1% d'histamine. Ce sont donc de hautes concentrations d'IgG4 qui seraient susceptibles de déclencher une sécrétion d'histamine à l'origine de symptômes pseudo-allergiques notamment chez des sujets ayant une activité enzymatique faible de la di-amino oxydase (DAO) (66).

Les IgG4 ne sont effectivement pas concernés par la réaction allergique retardée de type III pour les raisons suivantes : l'IgG4, via la sécrétion préalable d'interleukines, majoritairement

d'IL-10, n'opsonise pas l'antigène et n'active pas le complément (67,68). Il n'est donc pas capable de phagocyter l'antigène, et de déclencher une réaction inflammatoire avec apparition de complexes immuns, préalables nécessaires à la survenue d'une allergie retardée de type 3. L'IgG4 ne peut pas être considéré comme un anticorps inflammatoire. Il ne peut donc pas générer des processus inflammatoires chroniques (65). L'IgG4 possède au contraire des propriétés anti-inflammatoires et protectrices, ces dernières recherchées dans les techniques de désensibilisation utilisées en allergologie.

Les IgG1, IgG2 et IgG3 à l'inverse, ont eux (cf Tableau 1), des propriétés opsonisantes et de stimulation du complément nécessaires à la réponse inflammatoire, via la formation d'interleukines pro-inflammatoires IL-12 et IFN (69) (cf tableau 1). Dans la réaction immunitaire, en particulier en cas d'allergies retardées de type III ou d'intolérances à des produits alimentaires, c'est donc la valence de l'ensemble des anticorps spécifiques IgG1,2,3 et pas seulement des anticorps IgG4 dont il faut tenir compte. Ce qui est réalisé par le test ELISA.

En résumé les IgG4 jouent un rôle en cas d'allergie immédiate de type I qui peut-être significatif en cas d'intolérance à l'histamine et en présence d'un déficit en di-amino-oxydase (DAO) (66). Ils ne possèdent pas de caractéristiques pro-inflammatoires et ne peuvent donc pas participer aux réactions inflammatoires chroniques consécutives aux allergies alimentaires dites retardées de type III. La recherche de l'IgG4, présent dans le sang, à une concentration, du reste, beaucoup plus faible que les autres sous-classes d'IgG, n'a définitivement pas d'intérêt, et n'est donc pas recommandé, pour la détection des allergies de type III ou intolérances alimentaires (70,71), bien que certaines études aient pu lui trouver un certain intérêt diagnostique (31). Une fois la pertinence du test démontrée, il reste néanmoins deux autres questions à débattre :

La première concerne les conclusions de notre étude qui reposent sur la qualité, la fiabilité et la reproductibilité du test ELISA allemand (société Evomed). Ce test sérologique, largement utilisé en Allemagne et dans de nombreux autres pays d'Europe**, du continent américain, du Moyen-Orient, et d'Océanie, pourrait-il être trop sensible utilisant un seuil de sensibilité trop bas qui serait alors susceptible de détecter des faux-positifs ? Les taux d'anticorps IgG détectés mettraient ainsi en évidence une certaine sensibilité au gluten, mais pourraient n'avoir aucune valeur à signifier un quelconque état pathologique.

La réponse à cette question est fournie par l'étude des observations faites par les praticiens ayant cliniquement suivi leurs patients. Ces patients, pour la grande majorité d'entre eux, diagnostiqués positifs au gluten par le test ELISA, et ayant exclu le gluten de leur programme alimentaire pour une durée proportionnelle au degré d'intolérance, ont vu leurs symptômes nettement régresser. D'autres études montrent clairement l'efficacité clinique de l'exclusion du gluten de l'alimentation (15,18,72), notamment mais pas seulement chez les patients souffrant d'IBS (11). Le bénéfice clinique et les résultats parfois spectaculaires obtenus sur les symptômes chroniques de ces patients, montrent très clairement que les résultats sérologiques du test ELISA sont de vrais indicateurs révélateurs, fiables et opérants. Ils confirment, à l'évidence, que l'intolérance partielle au gluten (IPG) est manifestement sous-estimée en France, malgré une forte prévalence, plus de 50 % des patients.

La deuxième interrogation concerne les tests sérologiques pratiqués dans les laboratoires spécialisés en France pour la recherche d'une intolérance au gluten. Ainsi, le seuil de sensibilité, à partir duquel on mettrait en évidence une intolérance au gluten serait-il beaucoup trop élevé ?

La réponse à cette question semble être assurément oui. Une positivité à ces tests suggère que l'on soit en présence d'une maladie cœliaque ou d'un état pathologique proche de cette maladie. Nous rappelons que 4 patients seulement, positifs au gluten au test IgG (ELISA), sur 112 patients ayant bénéficiés des 2 tests se sont révélés positifs aux tests classiques réalisés dans nos laboratoires (fig.1). Les 108 autres patients définis intolérants au gluten selon le test IgG, sont retrouvés négatifs aux tests habituels français (IgG et IgA anti-transglutaminase et anti-gliadine). Plusieurs études sembleraient confirmer que les anticorps IgG A anti-transglutaminases et anti-endomysium soient les plus sensibles et spécifiques (39).

Le problème, ainsi soulevé par notre étude, est qu'actuellement tout individu est :- soit caractérisé comme normal ou sain (car non reconnu comme hypersensible ou intolérant vis-à-vis du gluten) et 98 à 99% de la population le serait ; - soit atteint de maladie cœliaque ou d'un état frontière à cette maladie, et 1 à 2% le sont selon les études statistiques et épidémiologiques (fig 4.) En fait, il n'y a pas d'état intermédiaire reconnu (40,52). Ce qui est contraire à la réalité biologique observée par notre étude et assez éloigné de la réalité constatée par notre expérience clinique quotidienne : « la sensibilité au gluten est réelle et représente une condition séparée et distincte de la maladie cœliaque » (Fig 5). Ces mêmes conclusions sont rapportées par une étude menée par A. Fasano (26) au Centre de Recherches sur la Maladie Coeliaque (MC) de l'Université du Maryland aux Etats Unis qui identifie clairement les différences entre la MC et la sensibilité au gluten. Ces auteurs ont prouvé que la « sensibilité au gluten » est différente de la MC, aux niveaux moléculaire, de la perméabilité intestinale ainsi que dans l'expression des gènes régularisant la réponse du système immunitaire dans la muqueuse intestinale. Leur étude a scientifiquement démontré un mécanisme différent conduisant à la « sensibilité au gluten » de celui expliquant la maladie cœliaque. 30% des sujets qui souffraient de colon irritable étaient intolérants au gluten. Leur état de santé c'est significativement amélioré sous éviction de gluten et montraient une réapparition des symptômes après une provocation en double aveugle.

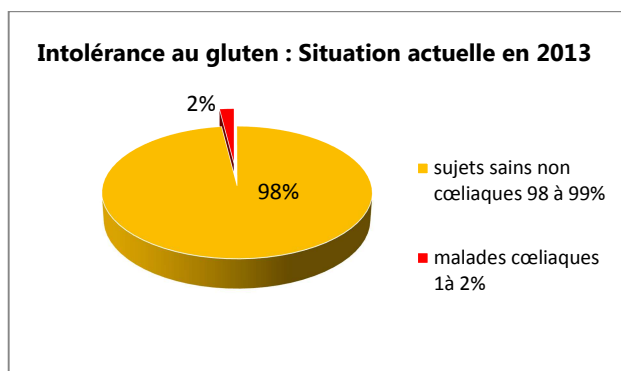


Figure 4 : Statistiques épidémiologiques en 2013 : 1 à 2% de malades cœliaques et 98 à 99% de la population dite « saine ».

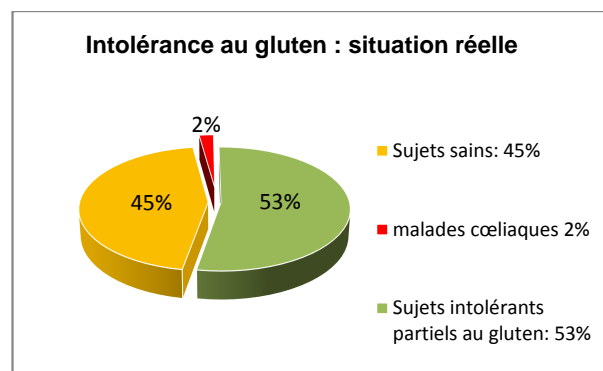


Figure 5 : Répartition de la population du gluten selon notre étude.

Conclusion

Notre étude a démontré qu' Il y aurait donc bien un état pathologique intermédiaire, qui concernerait plus de 50 % des patients et que l'on pourrait qualifier d'intolérance partielle au gluten ou d'hypersensibilité au gluten de nature non cœliaque (55). Cette hypersensibilité au gluten ou intolérance partielle au gluten est un état pathologique frontière d'avec une maladie systémique auto-immune possédant diverses manifestations cliniques suivant les degrés d'hypersensibilité ou d'intolérance. Ce désordre est caractérisé par une réponse immunologique anormale, avec formation d'immuns-complexes (antigène-IgG), en réaction à l'ingestion de gluten, et selon d'autres études (10), chez des individus génétiquement prédisposés (porteurs d'HLA-DQ2 et HLA DQ8).

Cet état pathologique d'intolérance partielle au gluten est donc assez mal défini en France, de par le fait que les tests sérologiques, pratiqués par les laboratoires spécialisés français recherchant les anticorps anti-gluten, ont un seuil de sensibilité extrêmement élevé. Ils ne peuvent alors révéler que des stades d'intolérance au gluten sévères, voire très sévères correspondant à un état pathologique proche de la maladie cœliaque ou la maladie cœliaque elle-même. Les patients positifs au gluten par le test IgG (ELISA) ont été ainsi dans plus de 96% des cas négatifs aux tests français. A. Fasano (Université du Maryland) concluait récemment : « En identifiant et en isolant des marqueurs biologiques dans la réponse immunitaire de personnes ayant une sensibilité au gluten, nous pourrions découvrir des outils nous permettant de diagnostiquer cette condition ». Il ajoutait que la recherche devrait permettre la mise au point de nouveaux tests de dépistage de ce qu'il nomme la « sensibilité au gluten » de nature non cœliaque. Nous souscrivons à ces vœux, notamment en ce qui concerne les tests sérologiques qui ne sont manifestement pas adaptés, comme nous l'avons montré, à cette nouvelle entité clinique qu'est l'intolérance partielle au gluten.

Cette dernière a, par ailleurs, une très forte prévalence dans notre étude puisqu'elle se situe environ entre 50 et 55 % des patients, tous niveaux d'intolérance confondus (niveaux 1 à 4 du test). La consommation de gluten étant extrêmement répandue en France, un peu partout en Europe et dans le monde, on mesure l'importance de considérer sa possible responsabilité dans l'émergence et/ou à l'entretien de diverses pathologies chroniques. Ainsi, plus de 50% des patients souffrirait de diverses pathologies chroniques en relation avec une intolérance partielle au gluten, sans réellement le savoir, le corps médical n'étant pas lui-même assez sensibilisé à cette probable relation, pour les en informer. Aussi cela, nous paraît être un réel problème de santé publique qu'il convient de faire connaître et de traiter au plus vite.

Dès lors, il faut nécessairement mettre en place d'autres études complémentaires pour confirmer cette nouvelle entité, l'intolérance partielle au gluten, stade intermédiaire entre la maladie cœliaque et un état considéré comme normal en l'absence d'hypersensibilité ou d'intolérance au gluten reconnue biologiquement, et ce afin d'en assurer une plus complète et meilleure prise en charge médicale.

Remerciements

Nous remercions Messieurs Joël Piboux et Christophe Charoki pour leur aide précieuse quant à la mise en page de cette étude. Nous remercions aussi tous les médecins qui ont contribué au recrutement et au suivi des patients depuis la mise en route de ce travail en 2006.

Conflits d'intérêt

Aucun

Bibliographie

1. BoyceJA, Assa'ad A, Burks AW, et al: "*Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in United States: report of the NIAD-sponsored expert panel.*" *J All Clin Immunol* 2010;126(suppl.6); S1-S58
2. Sampson HA, Sicherer SH, Birnbaum AH, "*AGA Technical review on the evaluation of food allergy in gastro intestinal disorders*" American Gastroenterological Association". *Gastroenterology* 2001;120:1026-40
- 3- Shanahan F, Whorwell PJ: "*IgG-mediated food intolerance in irritable bowel syndrome: a real phenomenon or an epiphenomenon?*" *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1558-1559
- 4- Isolauri E, Rautava S, Kalliomaki M: "*Food allergy in irritable bowel syndrome: new facts and old fallacies.*" *Gut* 2004; 53:1391-1393
- 5- Caffarelli C, Cavagni G, Menzies IS, Bertolini P, Atherton DJ: "*Elimination diet and intestinal permeability in atopic eczema: a preliminary study*". *Clin Exp Allergy* (1993); 23(1): 28-31
- 6- Heyman M: "*Gut barrier dysfunction in food allergy*". *Eur J Gastroenterol Hepatol* (2005)17 (12): 1279–85.
- 7- Baumgart DC, Dignass AU. "*Intestinal barrier function*". *Curr Opin Clin Nutr Metab* (2002)Care 5 (6): 685–94.
- 8- Bjarnason I, Takeuchi K. "*Intestinal permeability in the pathogenesis of NSAID-induced enteropathy*". *J. Gastroenterol.* (2009) 44 Suppl 19: 23–9.
- 9- Fasano A., Shea-Donohue Terez "*Mechanisms of disease: the role of intestinal barrier function in the pathogenesis of gastrointestinal autoimmune diseases*" *Nature Clinical Practice* 26 juillet 2005 doi:10.1038/ncpgasthep0259
- 10-Sapone A. et coll "*Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity.* *BMC Medicine* 2011, 9:23 doi 10.1186/1741-7015-9-23
- 11-Atkinson W, Sheldon TA, Shaath N, Whorwell PJ: "*Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial*" *Gut* 2004; 53:1459-64

- 12-Iacono G., Ravelli A, Di Prima L et al: « *Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children* » N Engl J Med 1998,338:1100-4
- 13-Iacono G, Bonventre S, Scalici C et al. (2006). "*Food intolerance and chronic constipation: manometry and histology study*". European journal of gastroenterology & hepatology 18 (2): 143–50.
- 14- Carrocio A, Di Prima L, Iacono G et al : "*Multiple food hypersensitivity as a cause of refractory chronic constipation in adults*". Scand J Gastroenterol 41 (4): 498-504
- 15- Bentz S.,Hausmann M.,Piberger H., Kellermeir S., Paul S., Held L., Falk W., "*Clinical relevance of IgG antibodies against food antigen in Crohn's Disease-A double blind cross over diet intervention study*. Digestion (2010); 81: 252-264
- 16- Wilders-Truschnig, H.Mangge, C.Lieners, H-J Gruber, C.Mayer, W. März "*IgG Antibodies against food antigens are correlated with inflammation and intima Media thickness in obese juveniles*" Exp Clin Endocrinol Diabetes
- 17- Working group of the royal Australasian college of physicians: "*Chronic fatigue syndrome. Clinical practice guidelines*". Med. J. Aust. 2002 May 6 176 Suppl: S23–56.
- 18- Alpay K., Ertas M., Orhas E.K., Ustay D.K., Lieners C., Baykan B., Istanbul faculty of Neurology. "*Diet restriction in migraine, based on IgG against foods: A clinical double-blind, randomized, cross-over trial*" Cephalgia, 2010.
- 19- Woods RK, Abramson M, Raven JM, Bailey M, Weiner JM, Walters EH. "*Reported food intolerance and respiratory symptoms in young adults*". Eur. Respir. J.(1998) 11 (1): 151-5
- 20- Calderon TE, Ferrero M, Marino GM, Brilramo D, Rabinovitch GA, Romero MD: "*Meat-specific IgG and IgA antibodies coexist with IgE antibodies in sera with allergic patients: clinical association and modulation by exclusion diet*" J Biol. Regul. Homeost.Agents (2010)Jul-sept; 24 (3):261-271
- 20- Cardinale F, Mangini F, Berardi M et al(Dec.2008): "*Intolerance to food additives: an update*" Minerva Pediatr. 60 (6): 1401-9
- 21- Maurer M, Hanau A, Metz M, Magerl M, Staubach P (February 2003): "*Relevance of food allergies and intolerances reactions as causes of urticarial*" Hautarzt 54 (2): 138-43
- 22- Eysink PE, De Jongh MH, Bindels PJ, et al: "*Relations between IgG antibodies to foods and IgE antibodies to milk, egg, cat, dog and/ or mite in a cross-sectionnal study*. Clin Exp Allergy 1999;29(5):604-10
- 23- Moneret-Vautrin DA (mai 2003): "*Allergic and pseudo-allergic reactions to foods in chronic urticaria*" Ann Dermatol Venerol 130 Spec N)1: 1S35-42. PMID 12843808
- 24- Parker G, Watkins T. "*Treatment-resistant depression: when antidepressant drug intolerance may indicate food intolerance*". The Australian and New Zealand journal of psychiatry (2002) 36 (2): 263–5.

- 25- Pessler L.M, Frankena K., Toorman J., Savelkoul H.U, Dubois A.E, Rodrigues Pereira R., Haagen T.A, Rommelse N.N, Buitelaar J.K, “*Effects of a restricted elimination diet on the behavior of children with attention-deficit hyperactivity disorder (INCA study): a randomized controlled trial*” *The Lancet*, vol. 377,issue 9764, pages 494-503 et commentaires pages: 446-448, 5 february 2011
- 26- Fasano A, Catassi C : “ *Celiac disease (archive)*”, *N Engl J Med* 2012;367:2419-2426
- 27- Johansson SG, Bieber T, Dahl R et al:” *Revised nomenclature for allergy for global use : Report of the nomenclature review Committee of the world allergy Organization, October 2003*» *J. Allergy Clin Immunol* (2004) 113 (5):832-6
- 28- Kitts D, Yuan Y, Joneja J et al. "Adverse reactions to food constituents: allergy, intolerance, and autoimmunity". (1997) *Can J Physiol Pharmacol* 75 (4): 241–54.
- 29- Vanderhoof JA (1998): “*Food hypersensitivity in children*”. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1 (5): 419-422
- 30- Kalliomaki MA: “*Food allergy and irritable bowel syndrome*” *Curr Opin Gastroenterol.*(2005);21(6):708-11.
- 31- Zar S, Mincher L, Benson MJ, Kumar D, “ *Food-specific IgG4 antibody-guided exclusion diet improves symptoms and rectal compliance in irritable bowel syndrome*” *Scand J Gastroenterol.* 2005 Jul;40(7):800-7.
- 32- Gaby AR . "The role of hidden food allergy intolerance in chronic disease". *Alternative medicine review: a journal of clinical therapeutic* (1998). 3 (2): 90–100.
- 33- Green PH, Cellier C, *Cæliac Disease, N Eng J Med*, 2007; 357:1731-1743
- 34- Cellier C, Delabesse E, Helmer C, et al. *Refractory sprue, celiac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma* , *Lancet*, 2000;356:203-208
- 35- Jason A. Tye-Din et al, « Comprehensive, Quantitative Mapping of T Cell Epitopes in Gluten in Coeliac Disease », in *Science Translational Medicine*, vol. 2, n° 41, 21 07 2010, p. 41-51
- 36- Mäki M, MustalahtiK., Kokkonen J et al. ”*Prevalence of celiac disease among children in Finland*” *N Engl J Med* 2003;348:2517-24
- 37- Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J et al: “*Revised criteria for diagnosis of celiac disease.*” *Arch Dis Child* 1990;65:909-11
- 38- Rostom A, Dubé C, Cranney A, et al. *The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review*, *Gastroenterology*, 2005;128:Suppl 1:S38-S46
- 39- Van Der Windt AWM et coll. “*Diagnostic Testing for Celiac Disease Among Patients With Abdominal Symptoms. A Systematic Review.*” *JAMA* 2010; 303:1738-1746.
- 40- Verdu EF, ArmstrongD, Murray JA,.”between celiac disease and irritable bowel syndrome: the no man’s land of gluten sensitivity.”*Am J Gastroenterology* 2009;104:1587-94.

- 41- Tronccone R, Jabri B. « *Celiac disease and gluten sensitivity*” J Intern Med 2011;269:582-90
- 42- MacDermott RP (2007): “*Treatment of irritable bowel syndrome in outpatients with inflammatory bowel disease using a food and beverage intolerance, food and beverage avoidance diet*”. Inflamm Bowel Disease 13 (1):91-6
- 43- Ortolani C, Pastorello EA: “*Food allergies and food intolerances*”. Best Pract Res Clin Gastroenterol (2006) 20 (3): 467-83.
- 44- Pastar Z, Lipozencić J: “*Adverse reactions to food and clinical expressions of food allergy*” Skinmed (2006) 5 (3): 119-25; quiz 126-7.
- 45- Ozdemir O, Mete E, Catal F, Ozol D : “*Food intolerances and eosinophilic, esophagitis in childhood*”. (2009): Dig Dis Sci 54 (1): 8-14.
- 46- Shepherd SJ, Parker FC, Muir JG et al. “*Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: randomized placebo-controlled evidence.*” Clin Gastroenterol Hepatol. 2008;6:765-71
- 47- Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, Whitehead WE, AGA *technical review on irritable bowel syndrome*, Gastroenterology, 2002;123:2108-2131
- 48- Volta U, Tovoli F, Cigola R et al : « *Serological tests in gluten –sensitivity.*” J Clin Gastroenterol 2011
- 49 Gerez IF, Shek LP, Chang HH, Lee BW: “*Diagnostic tests for food allergy*”. Singapore Med J (2010) 51 (1): 4–9.
- 50- Mullins Raymond J, Heddle Robert J, Smith Pete. “*Non-conventional approaches to allergy testing: reconciling patient autonomy with medical practitioners’ concerns*”. Med J Aust (2005). 183 (4): 173–4.
- 51- Carrocio A, Vitale G, Di Prima L et al : « *Comparison of anti-transglutaminase ELISAs and anti-endomysial antibody assay in the diagnosis of celiac disease: a prospective study.*” Clin Chem 2002; 48:1546-50
- 52- Kurppa K, Collin P, Viljamaa M et al :” *Diagnosing mild enteropathy celiac disease : a randomized, controlled clinical study.*”Gastroenterology 2009;136:816-23
- 53- Sapone A, Bal J, Ciacci C et al. « *Spectrum of gluten-related disorders : consensus on new nomenclature and classification*» BMC Med 2012; 10:13.
- 54- Nelson M, Ogden J : “*An exploration of food intolerance in the primary care setting: the general practitioner's experience*”. Soc Sci Me (2008). 67 (6): 1038–45.
- 55- Carrocio A., Mansueto P., Iacono G., Soresi M., D’Alcamo Alberto., Cavataio F., Brusca I., Florena Ada M., Ambrosiano G., Seidita A., Pirrone G., and Battista Rini G., “*Non-coeliac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: Exploring a new clinical entity*”, American J Gastroenterology 2012

- 56- Richard C, Peres G, Guillaume G, Leduc V, Denery-Papin S, Battais F, Moneret-Vautrin D.A.: "Specific IgG levels to wheat in wheat tolerant professional cyclists may depend on a homeostatic immune response to a high consumption of wheat" *Eur Ann Allergy Clin Immunol.*(2012) Vol 44, N 6, 243-250.
- 57- Kruszewski, J : "High serum levels of allergen specific IgG-4 (asIgG-4) for common food allergens in healthy blood donors." . *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* (1994). 42 (4): 259–61.
- 58- Barnes RM: "IgG and IgA antibodies to dietary antigens in food allergy and intolerance" *Clin Exp Allergy* (1995); 25 (suppl 1): 7-9
- 59 Sewell WA: "IgG food antibodies should be studied in similarly treated group" *Gut* 2005; 54:566
- 60- Jönsson F, Mancardi DA, Zhao W, Kita Y, Iannascoli B, Khun H, Van Rooijen N, Shimizu T, Schwartz LB, Daëron M, Bruhns P. "Human FcγRIIA induces anaphylactic and allergic reactions." *Blood*, 2012 Mar 15;119 (11):2533-44.
- 61- Jönsson F, Mancardi DA, Kita Y, Karasuyama H, Iannascoli B, Van Rooijen N, Shimizu T, Daëron M, Bruhns P. "Mouse and human neutrophils induce anaphylaxis." *J Clin Invest*, 2011 Apr; 121(4):1484-96.
- 62 Ishikawa R., Tsujimura Y., Obata K., Kawano Y., Minegishi Y., Karasuyama H .
 "IgG-systemic anaphylaxis to protein antigen can be induced even under conditions of limited amounts of antibody and antigens" *Biochem.Biophys. Res Commun.* (2010)Nov 26; 402(4):742-6.
- 63- Aalberse RC, Stapel SO, Schuurman J, Rispens T: "Immunoglobulin G4: an odd antibody" *Clin Exp Allergy* 2009, 39(4):469-77
- 64- Aalberse RC, Schuurman J: "IgG4 breaking the rules". *Immunology* 2002, 105(1):9-19
- 65 Lieners C. "IgG food intolerance: A controversial discussion" in *ImuPro Science* 2012
- 66 Abbot Grace M.D.; Lieners C., Mayer I., Missbichler A.; Pfisterer M., Schmutz H., "Nahrungsmittelunverträglichkeit (Histamin Intoleranz)) [Taschenburch]" ISBN:3950228705
- 67- Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik M: " *Lehrbuch der immunologie*" 2002 (5.Auflage), Spektrum Akademischer Verlag
- 68- Van der Zee JS, Van Swieten P, Aalberse RC: " Inhibition of complement activation by IgG4 antibodies" *Clin Exp Immunol.*, 1986, 64(2) : 415-22
- 69- Metzger DW, Buchanan JM, Collins JT, Lester TL, Murray KS, Van Cleave VH, Vogel LA: "Enhancement of humeral immunity by interleukin-12" *Ann N Y Acad Sci.*, 1996, 31(795):100-15
- 70- Stapel S.O et al: "Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool» EAACI Task Force Report. 2008

71- Hunter JO: "*Food elimination in IBS: the case for IgG testing remains doubtful*". Gut (2005) 54 (8): 1203.

72- Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, et al "*Gluten cause gastro-intestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial*" Am J gastroenterol 2011; 106:508-514.

73- Mancardi DA, Jönsson F, Iannascoli B, Khun H, Van Rooijen, Huerre M, Daëron M, Bruhns P. "*The murine high-affinity IgG receptor FcγRIV is sufficient for autoantibody-induced arthritis.*" Immunol, 2011 Feb 15; 186(4):1899-903.

74- Mawdley JE, Irving P, Makins R: "*IgG antibodies to foods in IBS*" Gut 2005; 54:567

75- Whitehead WE, Palsson O, Jones KR *Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: what are the causes and implications?* Gastroenterology, 2002;122:1140–1156

76- Sollid LM, Lie BA: "*Celiac disease genetics: current concepts and practical applications* » Clin Gastroenterol Hepatol, 2005;3:843-851