

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

- AEA : Anticorps anti-endomysium.
- AGA : Anticorps anti-gliadine.
- ARA : Anticorps anti-réticuline.
- ATG : Anticorps anti-transglutaminase.
- CH : Cordon ombilical Humain.
- ELISA : Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay.
- ESPGHAN : European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology And Nutrition.
- GH : Growth Hormone.
- HLA : Human leukocyte Antigen.
- IFI : Immuno-fluorescence indirecte.
- Ig A : Immunoglobulines A.
- Ig G : Immunoglobulines G.
- IL : Interleukine.
- LIE : Lymphocytes intra-épithéliaux.
- LNH : Lymphome non hodgkinien.
- LT : Lymphocytes T.
- MC : Maladie coeliaque.
- MICA : Human major histo-compatibility complex class 1 chain-related A.
- MIF : Macrophage migration inhibitory factor.
- NK : Natural Killer.
- OS : Œsophage de singe.
- RSG : Régime sans Gluten.
- RH : Recombinante Humaine.
- SA : Service attendu.
- TGF : Tumor Growth Factor.

-tTG : Transglutaminase tissulaire.

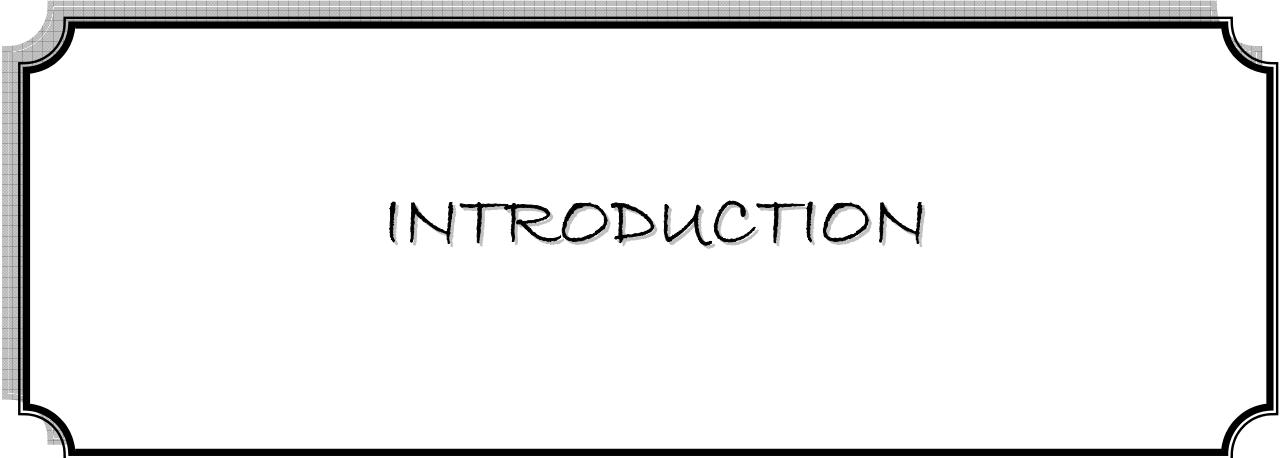
-TH : Lymphocytes T Helper.

-TNF : Tumor Necrosis Factor.

PLAN

3-4. Anticorps anti-transglutaminase.....	52
<b>Introduction.....</b>	<b>35</b>
3-5: Au Total.....	35
4- La biopsie intestinale.....	57
<b>Patients et Méthodes.....</b>	<b>83</b>
5- Les tests sériques peuvent-ils remplacer la biopsie intestinale?.....	83
<b>Résultats.....</b>	<b>84</b>
6- L'épreuve de rechute.....	84
<b>Discussion.....</b>	<b>84</b>
7- Autres examens.....	84
<b>I. Historique.....</b>	<b>15</b>
<b>VII. Complications et associations pathologiques.....</b>	<b>16</b>
<b>II. Physiopathologie.....</b>	<b>16</b>
1- Formes compliquées.....	16
2- Théorie toxique : rôle du gluten.....	16
2- Pathologies associées.....	17
2- Théorie immunologique.....	18
<b>VIII. Traitement.....</b>	<b>18</b>
3- Facteurs génétiques.....	24
1- Le régime sans gluten.....	24
2- Rôle de l'adénovirus.....	28
2- Autres mesures thérapeutiques.....	28
<b>III. Épidémiologie.....</b>	<b>28</b>
3- Perspectives de recherche.....	28
<b>IV. Dépistage de la maladie coeliaque.....</b>	<b>31</b>
4- Rôle protecteur de l'allaitement maternel.....	31
<b>V. Etude clinique.....</b>	<b>34</b>
<b>IX. Evolution et pronostic.....</b>	<b>34</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>34</b>
1- Forme classique.....	34
2- Formes cliniques .....	37
<b>Annexes.....</b>	<b>38</b>
2-1 Formes tardives atypiques.....	38
2-2 Formes silencieuses.....	38
<b>Résumés.....</b>	<b>39</b>
2-3 Formes latentes .....	39
2-4 Formes avec tolérance au gluten .....	40
<b>VI. Diagnostic.....</b>	<b>44</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>44</b>
1- Critères originaux de l'ESPGHAN.....	45
2- Critères révisée de l'ESPGHAN.....	46
3- Diagnostic sérologique.....	47
3-1. Anticorps anti-réticuline.....	48
3-2. Anticorps anti-gliadine.....	49
3-3. Anticorps anti-endomysium.....	50

---



## INTRODUCTION

La maladie coeliaque (MC) appelée aussi entéropathie au gluten, sprue coeliaque ou sprue non tropicale est la conséquence d'une hypersensibilité digestive au gluten liée à une anomalie de l'immunité cellulaire survenant chez des sujets génétiquement prédisposés. Cette hypersensibilité se traduit par une atrophie villositaire totale ou subtotale de la muqueuse intestinale qui guérit après exclusion du gluten de l'alimentation et réapparaît lorsqu'il y est réintroduit (épreuve de rechute) (1). Après des années d'exclusion, la rechute témoigne du caractère permanent de la sensibilité de la muqueuse intestinale au gluten et permet de distinguer la maladie coeliaque d'autres intolérances alimentaires, transitoires (2).

Il n'y a pas si longtemps, on pensait que la maladie coeliaque était une pathologie rare qui affectait uniquement les Caucasiens, surtout les enfants, avec une présentation de perte de poids typique et une diarrhée. Nous savons maintenant que cela n'est pas vrai (3).

La maladie coeliaque est fréquente dans le monde entier et affecte entre 1 à 100 et 1 à 300 des individus (3).

Son diagnostic est généralement facile. Il est posé grâce à la combinaison d'arguments cliniques, biologiques et de la biopsie de l'intestin grêle. Cependant, il peut être parfois extrêmement difficile en particulier dans les formes silencieuses et atypiques. De ce fait, le diagnostic est souvent posé tardivement au stade de retentissement, situation encore fréquente dans notre contexte.

La maladie coeliaque symptomatique apparaît en général à l'enfance mais peut ne se manifester qu'à l'âge adulte (4).

Les manifestations cliniques sont très variables, allant de sévères troubles gastro-intestinaux, de dénutrition sévère aux complications extra digestives (5).

La description classique du syndrome de malabsorption compliquée de dénutrition du petit enfant ne représente plus qu'une partie des présentations actuelles. De ce constat est née la notion d'un iceberg coeliaque qui comprendrait une partie émergée, les cas diagnostiqués, et une partie immergée, les formes silencieuses ou latentes de la maladie.

Ces manifestations sont généralement modérées dans les différentes formes de la maladie coeliaque avec un impact mineur sur la croissance et la fertilité, cependant l'apparition des

symptômes tôt dans la vie exposerait à de sérieuses complications si le régime sans gluten n'est pas suivi (6, 7). Ceci justifie le dépistage des sujets asymptomatiques devenus de plus en plus nombreux (5, 8).

Plusieurs tests sérologiques existent : la recherche des anticorps antiréticuline de classe IgA, anti-gliadine de classe IgA et IgG, anti-endomysium de classe IgA et IgG, et anti-transglutaminase de classe IgA et IgG. Généralement, lorsque les tests sérologiques sont positifs, une biopsie de l'intestin grêle est indiquée (9).

Le traitement de la maladie coeliaque repose sur un régime sans gluten, à vie. Le gluten est la fraction protéique de la farine de blé, de seigle et d'orge. L'appréciation du suivi de l'observance du régime sans gluten repose sur l'évolution des signes cliniques, des tests sérologiques et sur des critères histologiques.

L'objectif de ce travail est de :

- Décrire le profil épidémiologique de la maladie coeliaque chez les enfants de la région de Marrakech.
- Souligner et apprécier le retard diagnostique rencontré.
- Evaluer la réponse au régime sans gluten et apprécier le profil évolutif chez ces enfants.
- Insister sur l'intérêt du diagnostic précoce.

PATIENTS & METHODES

## **I- Patients :**

Nous avons mené une étude rétrospective étalée sur 2 ans de Juin 2005 à Octobre 2007. Elle a intéressé une série de 87 enfants chez qui a été porté le diagnostic de maladie coeliaque à l'occasion d'une hospitalisation ou d'une consultation dans le service de pédiatrie B du CHU Mohamed VI.

## **II- Méthodes :**

Nous avons collecté à travers une fiche d'exploitation (cf. Annexes) les données démographiques des patients, leur régime alimentaire et spécialement la date d'introduction du gluten corrélée à la date d'apparition des troubles, les différentes manifestations cliniques, les résultats du bilan biologique, de la biopsie intestinale et du dosage des anticorps, l'évolution clinique et histologique sous régime sans gluten, les résultats de l'épreuve de rechute et les éventuelles complications.

Les critères d'inclusion dans cette étude étaient un âge au moment du diagnostic compris entre 0 et 18 ans, un diagnostic ou un suivi assuré au C.H.U de Marrakech et la présence de lésions muqueuses prouvées par une biopsie de l'intestin grêle.

A noter que des difficultés ont été rencontrées lors de la collecte des données, notamment l'absence de quelques informations intéressant surtout l'enquête alimentaire et quelques examens biologiques, c'est le cas chez 42 enfants. Les 45 dossiers restants sont complets.

## RESULTATS

## I- Données épidémiologiques :

### 1- Sexe :

- Nette prédominance féminine.
- Féminin : 58,62% (51/87)
- Masculin : 41,38% (36/87)
- Sexe ratio : 0,70.

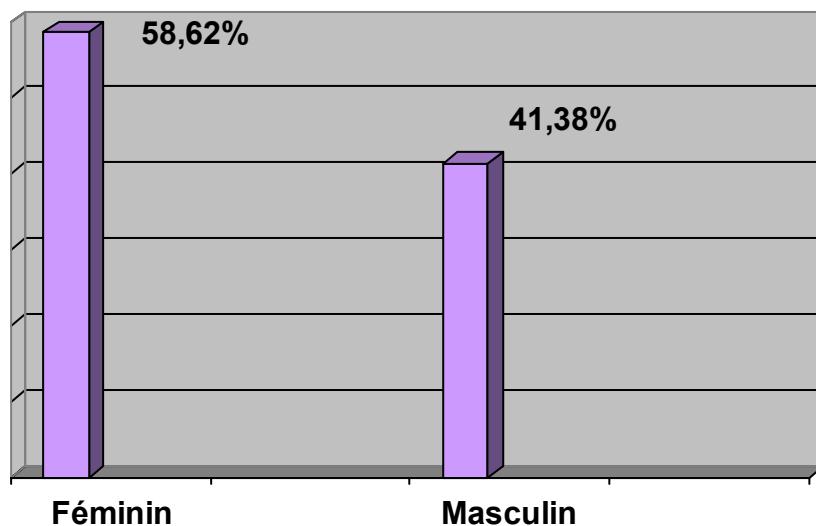


Figure 1: Répartition selon le sexe

### 2- Age :

#### 2-1 Au moment du diagnostic:

- Moyenne : 6 ans et 7 mois (rang : de 14 mois à 18 ans)
- Avant l'âge de 2 ans : 4,6%

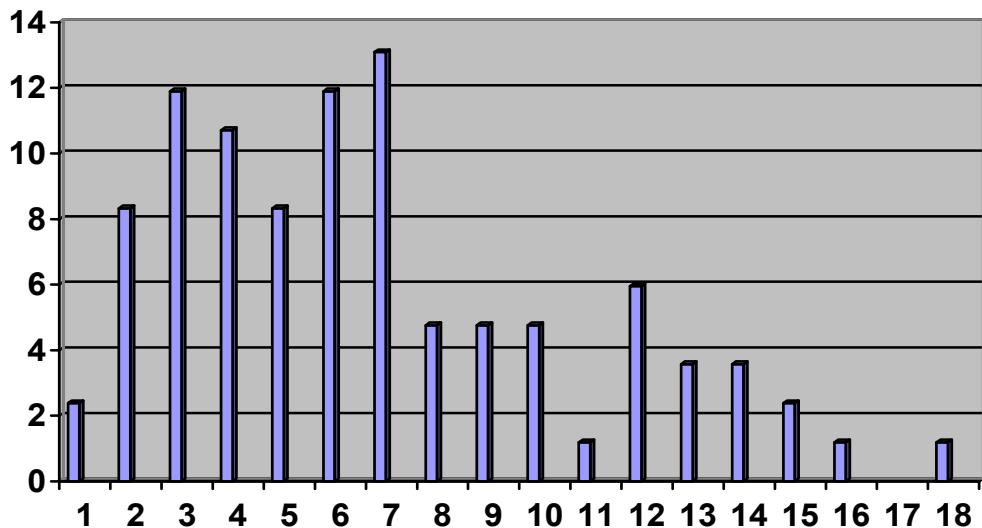
#### 2-2 D'introduction du gluten :

- Moyenne : 6,92 mois (rang : de 40 jours à 2 ans)

**2-3 D'apparition des troubles :**

- Moyenne : 22,56 mois (rang : de 4 mois à 10 ans)
- La symptomatologie apparaît environ 1 an 1/2 après l'introduction du gluten.
- Retard diagnostic d'environ 5 ans (entre l'apparition des troubles et la consultation).

**Pourcentage**



**Figure 2 : Répartition selon l'âge**

**Années de vie**

**3- Antécédents :**

- Aucun de nos patients n'avaient d'antécédents médicaux ou chirurgicaux notables.
- La consanguinité des parents est retrouvée dans 22,22% des cas.
- Cas similaires dans la fratrie : 4,44% des cas.

**4- Régime alimentaire :**

- Allaitement maternel : 88,8% des cas ; durée moyenne de 9,5 mois.
- Allaitement artificiel : 71,11% des cas ; durée moyenne de 12,62 mois.
- Type du lait : ✓ De pharmacie dans 40% des cas

- ✓ D'épicerie dans 60% des cas
- Diversification alimentaire : introduction du gluten à l'âge de 6,92 mois.

## II- Tableau clinique :

### 1- Symptômes digestifs :

- La diarrhée chronique est le symptôme prédominant retrouvé chez 51,72% de nos patients. Elles sont liquidiennes dans 58,61% des cas, graisseuses dans 26,66%, volumineuses dans 37,77% et pâteuses dans 15,55% des cas. Ces caractéristiques sont plus ou moins associées.
- Les vomissements sont retrouvés dans 36,78% des cas.
- Un ballonnement abdominal dans 15 ,55% des cas.

### 2- Symptômes extra digestifs :

- Le retard staturo pondéral est retrouvé dans 72,41% des cas. Il est isolé dans 36,50% des cas. La moyenne du poids est à - 2,76 DS et la taille à -3,19 DS.
- Un retard pubertaire a été signalé dans 2 cas.

### 3- Signes de retentissement :

- Amaigrissement : 43,67%.
- Pâleur cutanéo-muqueuse : 88,9%.
- Troubles du comportement (apathie, irritabilité...) : 53,33%.
- Troubles phanériens : 62,22%.
- Fonte adipeuse : 55,55%.

- Amyotrophie : 37,77%.
- Déshydratation : 35,55%.
- Syndrome oedémateux : 1 cas.

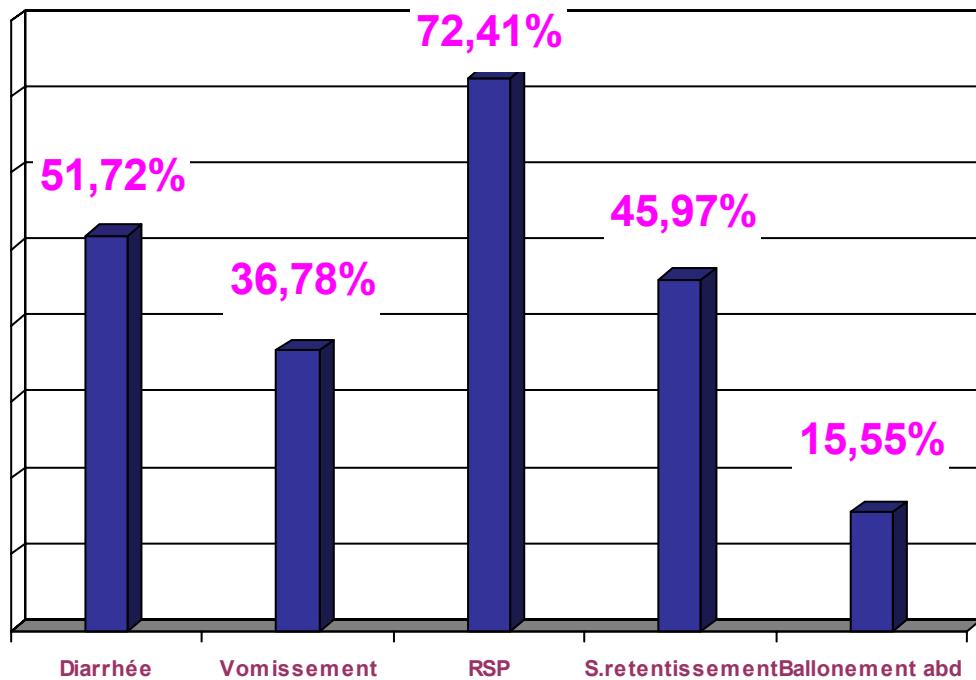


Figure 3 : Signes cliniques au moment du diagnostic

#### **4 –Associations pathologiques :**

##### **4-1 Maladies auto-immunes :**

- Diabète de type 1 : 1 cas.

##### **4-2 Autres :**

- Hépatite A : 1 cas.
- Infirmité motrice et cérébrale : 1 cas.

### **III. Données para cliniques :**

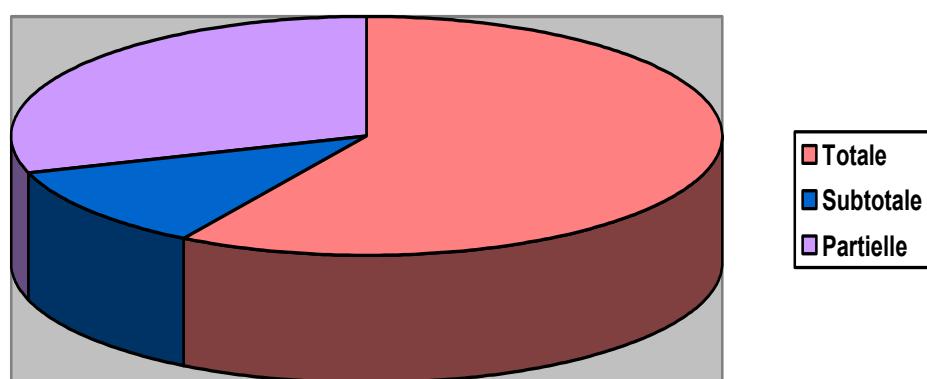
#### **1- Anomalies biologiques :**

- Anémie hypochrome microcytaire : 41,37%, rebelle au traitement martial dans 2 cas, seul signe révélateur dans 2 cas.
- Cholestérolémie dosée chez 10,34% des patients. Tous avaient une hypocholestérolémie marquée.
- Albuminémie dosée chez 5,74% des patients. Tous avaient une hypoalbuminémie.
- L'ostéopénie est retrouvée chez les 5% des patients chez qui on a réalisé un âge osseux.

#### **2- Biopsie duodénale :**

##### **2-1 Description des villosités :**

- Atrophie villositaire totale (grade V) : 58,62%
- Atrophie villositaire subtotale (grade IV) : 11,5%
- Atrophie villositaire partielle : 29,88 %: L'atrophie partielle est expliquée par la réalisation de la biopsie quelques semaines après l'exclusion du gluten de l'alimentation devant un tableau clinique évocateur. La biopsie est alors différée pour des raisons techniques (indisponibilité du plateau technique).



**Figure 4 : Degré de l'atrophie villositaire**

---

**2-2 Autres :**

- Infiltrat lymphocytaire.
- Giardias : 2 cas.

**3- Le dosage des anti-corps :**

- AC anti-gliadine : réalisé chez 3 patients. Positifs dans les 3 cas.
- AC anti- endomysium et anti- transglutaminase : réalisé chez un seul patient, positifs.

**IV- Prise en charge :**

**1- Régime sans gluten :**

- Chez 100% des enfants.
- Evolution :
  - Clinique : Bonne (95%)  
Mauvaise (5%) : mauvaise observance.
  - Histologique : régénération villositaire dans 5% des cas.

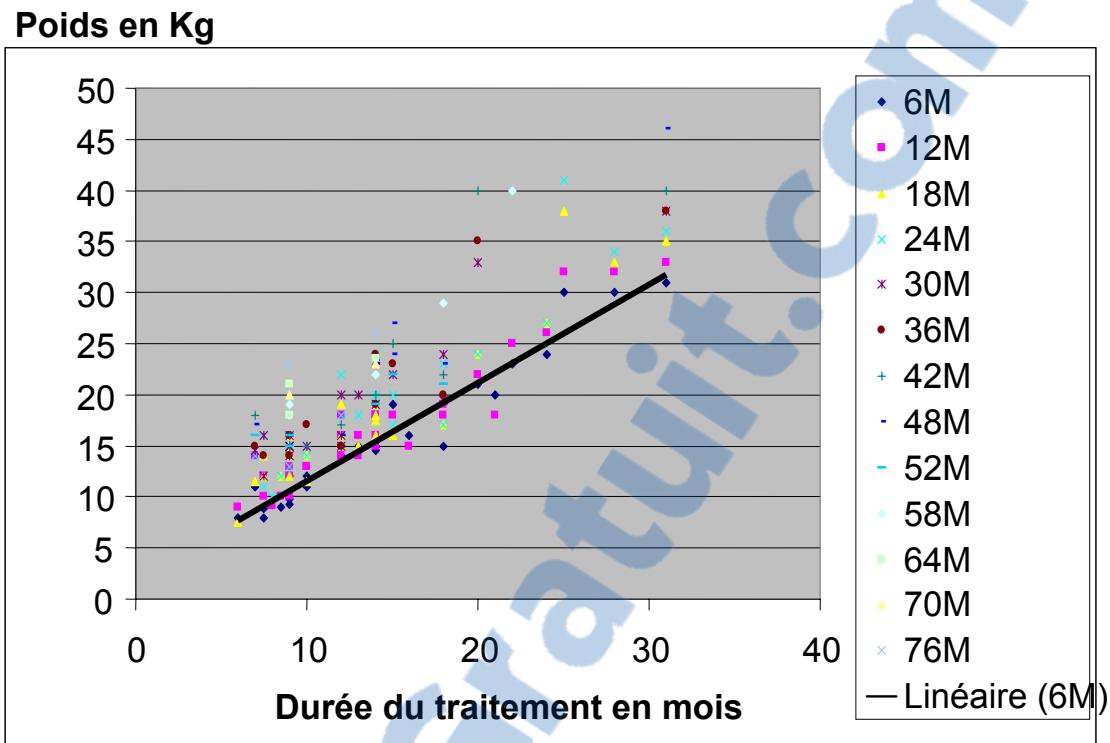


Figure 5 : Courbe de tendance du poids en fonction de la durée du traitement

## **2. Epreuve de rechute :**

- Réalisée chez 14,94% des patients qui ont suivi le régime sans gluten pour une durée suffisante.
- Toutes positives : \* Rechute clinique : 76,23%  
\* Atrophie villositaire : 23,07%

## **V- Complications :**

- Nous n'avons pas retrouvé de complications dans notre étude.

## DISCUSSION

## I. Historique : (10, 11)

Le terme "cœliaque" provient du grec "koeliakos" qui signifie "souffrance dans les intestins".

L'entéropathie au gluten a été décrite pour la première fois par Samuel Gee en 1888 dans un article intitulé "On the coeliac affection" quoiqu'une description similaire d'un syndrome chronique de malabsorption par Arateus de Cappadocie (grèce) remonte au 2<sup>ème</sup> siècle avant Jésus-Christ.

La cause de l'entéropathie au gluten était inexpliquée jusqu'à ce qu'un pédiatre hollandais, Willem K. Dicke, reconnaisse une association entre la consommation de pain et de céréales et des diarrhées récurrentes. Cette observation a été corroborée quand, durant la période de restriction alimentaire de la 2<sup>ème</sup> guerre mondiale, les symptômes des patients s'amélioraient une fois que le pain était remplacé par de la nourriture non conventionnelle non dérivée de grains ; cette observation confirmait l'utilité des diètes empiriques utilisées antérieurement à base de fruits, pommes de terre, bananes, lait ou viandes.

Comme la symptomatologie récidivait lorsque le pain fut réintroduit après la guerre, Dicke et Van de Kamer ont initié des expériences contrôlées exposant des enfants atteints de l'entéropathie au gluten à des diètes prédéfinies et ont mesuré le poids des selles et dosé les graisses fécales comme mesure de malabsorption. Le blé, le seigle, l'orge et l'avoine (à un degré mineur) induisent un syndrome de malabsorption, qui peut être inversé après l'exclusion de la diète de ces produits céréaliers "toxiques". Peu de temps après ces observations, le gluten (fraction soluble de la portion protéique du blé) fut prouvé comme étant l'agent commun responsable de cette toxicité.

La lésion coeliaque au niveau du duodénum proximal a été décrite en 1954. Les premières descriptions sont celles de l'inflammation de la muqueuse, l'hyperplasie cryptique et l'atrophie villeuse. Avec le développement des biopsies par voie orale, il est devenu évident que l'entéropathie au gluten et la sprue non tropicale de l'adulte étaient en fait la même pathologie.

## **II. Physiopathologie :**

La maladie coeliaque est une entéropathie provoquée par une intolérance permanente au gluten et molécules apparentées responsables de malabsorption et de lésions typiques de la muqueuse jéjunale (atrophie villositaire totale ou sub-totale).

L'étiopathogénie de la MC reste encore incomplètement élucidée et est vraisemblablement multifactorielle.

L'hypothèse de la susceptibilité génétique reste la plus probable quoique les gènes impliqués ne soient toujours pas identifiés.

Les recherches et études immunogénétiques, biochimiques et en biologie moléculaire ont contribué à une meilleure compréhension du rôle des facteurs génétiques, environnementaux et immunologiques dans la pathogénie de la maladie coeliaque.

En général, l'exposition environnementale, incluant le régime alimentaire, influencerait le processus immunologique, résultant de l'intolérance au gluten du blé ou protéines apparentées de l'orge et du seigle.

Le mécanisme exact de cette action n'est pas clair, mais deux théories ont été proposées, l'une « toxique », l'autre « immunologique ».

### **1- Théorie toxique : rôle du gluten**

Depuis la découverte par Dicke du rôle du gluten dans la pathogénie de l'entéropathie de la maladie coeliaque (12), de nombreux auteurs ont cherché à définir la nature des protéines et des peptides toxiques et leur(s) mécanisme(s) d'action, en s'appuyant, soit sur des études de challenge *in vivo*, soit sur des tests *in vitro* en culture organotypique. Ces études ont montré que les protéines toxiques sont les prolamines (riches en proline et glutamine), présentes dans le blé, le seigle et l'orge. Les plus étudiées sont les prolamines du blé, classées en fonction de leur région N-terminale, en plusieurs familles, les  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  et  $\omega$  gliadines et les gluténines. L'activité toxique la mieux établie concerne la famille des  $\alpha$ ,  $\beta$  (ou A-) gliadines (comportant au moins 9 membres distincts clonés), dont la toxicité persiste après digestion par la pepsine et la trypsine

---

(fraction III de Frazer). Les études *in vivo* et *in vitro* ont établi de façon ferme le rôle toxique du peptide 31-49, commun à la région N-terminale des ab gliadines, et suggèrent celui plus incertain des peptides 1-30 et 202-220 (13).

La cascade des évènements responsables des lésions intestinales fait l'objet de nombreuses investigations. Un rôle toxique direct de certains peptides dérivés de la gliadine sur l'épithélium a été évoqué en raison de leurs effets sur l'intestin fœtal de poulet (13) et/ou leur capacité à agréger différents types cellulaires (14).

La fraction alcoolosoluble du gluten est un polypeptide riche en glutamine, la gliadine qui peut être fractionnée en sous-groupes  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\omega$  et  $\gamma$ , les peptides des quatre sous-groupes de la gliadine sont toxiques et induisent des lésions intestinales lorsqu'ils sont administrés aux malades porteurs de maladie cœliaque en rémission. Un des mécanismes possibles est la carence en une peptidase muqueuse spécifique, ce qui empêche l'hydrolyse du gluten et de ses peptides à longues chaînes contenant de la glutamine, en peptides plus petits (c'est-à-dire en dipeptides ou en acides aminés). Les peptides " toxiques " s'accumuleraient alors dans la muqueuse. On sait que les malades atteints de maladie cœliaque en rémission développent une stéatorrhée et des anomalies histologiques typiques après réintroduction du gluten. Des résultats similaires peuvent être observés après administration d'un hydrolysat peptidique contenant au moins huit acides aminés avec un résidu glutamine terminal. Il a été démontré que lorsque le gluten est instillé dans *l'iléon* de malades atteints de maladie cœliaque, les modifications histologiques apparaissent dans les heures qui suivent. Cela ne se produit pas dans la *partie proximale du jéjunum*, suggérant un effet direct et local plutôt que systémique. Après l'action délétère des fractions du gluten sur les entérocytes de surface, les cellules lésées desquamant rapidement de la surface muqueuse dans la lumière intestinale. En compensation, la prolifération cellulaire augmente, les cryptes deviennent hypertrophiques et la migration cellulaire s'accélère pour remplacer les cellules épithéliales lésées et desquamées. Le régime sans gluten peut mettre fin à ce renouvellement anormalement rapide des cellules épithéliales. Il existe de nombreuses altérations enzymatiques au sein de la muqueuse intestinale dans la maladie cœliaque, telle que la diminution du taux des disaccharidases, des phosphatases

alcalines et des peptides hydrolases, ainsi qu'une diminution de la capacité de digestion peptique du gluten. Cependant, ces anomalies disparaissent après un régime sans gluten. D'autres éléments plaident en faveur du concept de la toxicité du gluten et de ses fractions dans la sprue cœliaque. Premièrement, la gliadine, particulièrement la fraction A-gliadine est toxique sur les cultures de cellules de muqueuse atteinte de sprue, entraînant des modifications ultra-structurelles et une diminution de l'activité de la disaccharidase. Deuxièmement dans la muqueuse atteinte de sprue, l'hydrolyse d'une fraction spécifique de la gliadine (c'est-à-dire la fraction 9) est défectueuse et cette fraction 9 exerce une toxicité sélective vis-à-vis de la muqueuse dans la maladie cœliaque. Troisièmement, des fractions spécifiques du gluten administrées aux malades atteints de sprue cœliaque entraînent des modifications histologiques transitoires et une diminution de l'activité de la disaccharidase mais une récupération est observée en 72 heures. La survenue rapide de ces modifications et le prompt retour à la normale vont dans le sens de l'effet toxique direct. Cependant, en dépit d'études poussées, aucune déficience persistante, sélective ou spécifique parmi les peptidases ou les autres enzymes n'a pu être démontrée.

## **2- Théorie immunologique :** (14)

On a également suggéré que le gluten ou ses métabolites pourraient être responsables d'une *réaction immunologique* au sein de la muqueuse intestinale. L'interaction des lymphocytes T avec l'épithélium des cryptes pourrait être l'événement initial dans la pathogénie des lésions intestinales. De nombreux faits ont été avancés à l'appui de cette hypothèse : la présence d'un infiltrat de cellules inflammatoires mono-nucléées dans la lamina propria de la muqueuse, la réponse favorable aux corticoïdes, la présence d'anticorps anormaux antigliadine dans le sérum des malades atteints de maladie cœliaque, la synthèse d'anticorps antigliadine par des cultures de muqueuse dans la maladie cœliaque, et l'élaboration de lymphokines comme le MIF lorsqu'on procède à une incubation de cette muqueuse avec de la gliadine. Cependant, un mécanisme

immunologique de la pérennisation de cette affection n'a pas encore été déterminé avec certitude.

❖ *De nombreux arguments plaident en faveur d'un mécanisme immunologique :*

- Les lésions intestinales sont associées à un infiltrat inflammatoire du chorion, fait de plasmocytes, d'éosinophiles, et surtout de macrophages et lymphocytes T (LT) CD4+ activés (CD25+) (15), et à un infiltrat lymphocytaire T massif de l'épithélium, quasi-pathognomonique de la maladie coeliaque (16). L'infiltration s'atténue, voire disparaît après exclusion du gluten, mais peut être réinduite rapidement en réponse au challenge in vivo par les peptides toxiques (17), accompagnée de signes d'activation du système immunitaire dans le chorion (augmentation dans le duodénum du nombre de cellules contenant du mRNA pour IL6, TNF-alpha, interféron gamma et IL2 (18), augmentation de l'expression des molécules endothéliales d'adhésion V-CAM et E-sélectine (19), augmentation dans le rectum de l'expression de CD25, et des mRNA codant pour IL8, IL1 et la chemokine MCP-1 4 heures après challenge in vivo (20)).
- La phase active de la maladie est associée à la production d'anticorps anti-gliadine, et d'auto-anticorps dits anti-endomysium en raison de leur fixation sur le tissu conjonctif. La cible de ces derniers a été récemment identifiée: il s'agit d'une enzyme ubiquitaire, la transglutaminase (21). L'une des propriétés enzymatiques de la transglutaminase est de catalyser la liaison covalente de protéines entre un résidu lysine et un résidu glutamine. Il a donc été suggéré que la liaison de la transglutaminase à la gliadine ou à certains peptides de la gliadine, démontrée in vitro, induit la formation de néoantigènes reconnus par le système immunitaire, et ainsi la production d'autoanticorps contre la transglutaminase (22).
- La MC est fréquemment associée avec des maladies auto-immunes comme le diabète de type 1, la thyroïdite auto-immune ou encore la dermatite herpétiforme.
- Il existe une liaison très forte de la maladie à HLA-DQ2/8 (23), des molécules HLA de classe II dont le rôle est clé dans la présentation d'antigènes au système immunitaire. Les travaux

récents, en établissant des liens entre plusieurs de ces observations, étayent l'hypothèse immunologique et ont conduit à proposer un mécanisme déclenchant l'inflammation intestinale.

❖ *Mise en évidence et rôle potentiel des LT CD4+ DQ2/8 restreints spécifiques de la gliadine dans le chorion*

Le groupe de Thorsby a été le premier en , en dérivant des clones T spécifiques de la gliadine à partir de biopsies intestinales de patients cœliaques, à établir un lien entre les molécules HLA-DQ2/8 et une réponse immunitaire T anti-gliadine. En effet, ces clones T étaient tous CD4+ et en grande majorité restreints par DQ2 chez les patients DQ2 (24), et DQ8 chez un patient DQ8 (23), observation confirmée par le groupe de Koning (25). En revanche, il n'était pas possible d'obtenir des clones spécifiques de la gliadine à partir de biopsies intestinales chez 9 sujets contrôles (dont les groupes HLA ne sont pas précisés) (26). Ces auteurs ont donc suggéré que la poche à peptide des molécules DQ2 et DQ8 permet d'accorder mieux que d'autres molécules de classe II certains peptides de la gliadine, favorisant ainsi leur présentation aux lymphocytes T CD4+ et l'initiation d'une réponse immunitaire. Néanmoins, une réponse anti-gliadine et des clones T ont été obtenus à partir des LT sanguins chez des patients cœliaques et des sujets contrôles, les peptides de la gliadine étant alors présentés non seulement par DQ2/8 mais aussi par des molécules DR (27, 28). En outre, 5 peptides dérivés de la région N-terminale de la gliadine, région la plus incriminée dans la toxicité, se sont révélés avoir une assez faible avidité pour DQ2. Celle-ci s'explique par les caractéristiques de la poche à peptides de la molécule HLA-DQ2 (partagées par la poche de DQ8), qui favorisent l'ancrage préférentiel de peptides ayant des résidus chargés négativement dans plusieurs positions (P4, P6, P7 pour DQ2, P9 pour DQ8), résidus absents dans les peptides natifs de la gliadine riches en proline et glutamine, des acides aminés neutres. Pour expliquer ces résultats paradoxaux et rendre compte de la fixation des peptides de la gliadine aux molécules DQ2/8, les groupes de Sollid et de Koning ont alors envisagé le rôle d'une déamidation des nombreux résidus glutamine présents dans les gliadines en acide glutamique, un acide aminé chargé négativement. Ils ont

---

effectivement montré que deux peptides sélectionnés à partir de la fraction de Frazer en raison de leur capacité à stimuler des clones T intestinaux DQ2 ou DQ8 restreints, étaient des peptides déamidés, issus soit de la  $\gamma$ -gliadine (région 134–153) (29), soit de la A-gliadine (résidu 198–232) (30). Ils ont en outre montré que les peptides natifs correspondants non déamidés n'avaient aucun effet stimulant sur les clones T. Il semblerait donc que la déamidation soit nécessaire pour permettre la fixation des peptides dérivés de la gliadine dans la poche des molécules DQ2 et DQ8 et ainsi leur présentation aux LT CD4+. La déamidation se produirait tout particulièrement dans le tube digestif, d'une part sous l'effet du pH acide gastrique mais surtout, comme cela a été proposé par les mêmes auteurs, du fait de la transglutaminase contre laquelle sont dirigés les autoanticorps anti-endomysium (cf. ci-dessus).

En effet,

- Cette enzyme est capable, outre sa fonction de "crosslinking" des protéines, de déamider la glutamine en acide glutamique;
- Le gluten est l'un de ses meilleurs substrats.
- Son expression, visible dans la région sous-épithéliale de l'intestin grêle normal, est augmentée chez les patients cœliaques en phase active (22, 31).

Plusieurs arguments expérimentaux renforcent l'hypothèse d'un rôle de la transglutaminase dans la présentation de la gliadine aux LT intestinaux:

- La transglutaminase stimule électivement la présentation de la fraction de Frazer à des lignées T intestinales DQ2-restreintes mais n'a pas d'effet sur la réponse de lignées T dérivées du sang.
- Elle est capable de transformer plusieurs des glutamines des peptides décrits ci-dessus. Particulièrement, elle transforme la glutamine en position 148 du peptide dérivé de la  $\gamma$ -gliadine, permettant ainsi de placer un acide glutamique chargé négativement en face de la position 7 de la poche à peptide de DQ2. Cette modification multiplie par 10 l'avidité du peptide pour la molécule DQ2 et est indispensable pour induire la stimulation des clones T correspondants (22, 32). De façon intéressante, la déamidation du même peptide sur des résidus non transformés par la transglutaminase abolit la reconnaissance par les LT (32). Des

résultats similaires ont été obtenus par le groupe de Koning pour le peptide 198-232 de la A-gliadine présenté par la molécule DQ8 (30).

Dans l'ensemble, ces données fournissent un mécanisme physiopathogénique attrayant, expliquant l'association aux haplotypes DQ2/8, attribuant un rôle à l'autoantigène transglutaminase, et suggérant un rôle central des LT CD4+ spécifiques de la gliadine intestinaux dans l'initiation des lésions inflammatoires intestinales. Nilsen et al ont suggéré en outre que ces lymphocytes ont un rôle effecteur clé dans la pathogénie de l'atrophie villositaire à travers leur sécrétion élevée d'interféron gamma. Ces auteurs ont en effet montré, d'une part que la totalité des clones T DQ restreints et spécifiques de la gliadine issus de l'intestin synthétisent de grandes quantités d'interféron gamma (33), d'autre part que l'interféron gamma est la cytokine, parmi celles testées (IL2, 4, 6, TNF, IL5, IL10, IL-12p40), synthétisée en plus grande abondance dans l'intestin de patients en phase active. Un effet délétère de l'interféron gamma sur la muqueuse intestinale a été démontré *in vitro* sur des biopsies humaines en culture organotypique (34), et *in vivo* chez la souris après des injections répétées (35). Les relais d'action de l'interféron gamma ne sont pas entièrement élucidés. L'interféron gamma induit l'expression de FAS et du récepteur p55 du TNF sur les entérocytes, favorisant ainsi la lyse de ces cellules par des lymphocytes cytotoxiques (35). Il active les macrophages et les polynucléaires et ainsi la libération de radicaux libres. Il pourrait aussi favoriser la libération par les macrophages ou le tissu conjonctif de métalloprotéases capables de détruire la trame des villosités. Ce dernier mécanisme d'action reste cependant discuté et semble impliquer plutôt l'IL12 et le TNF (36), deux cytokines dont le niveau d'expression ne serait, curieusement, que peu ou pas augmenté dans les lésions de maladie cœliaque (37).

Cependant, si les mécanismes discutés ci-dessus contribuent très vraisemblablement à la pathogénie de la maladie, ils ne l'expliquent que partiellement. Ainsi 30% environ de la population caucasienne est DQ2. La maladie n'apparaît que chez une infime fraction de sujets DQ2, alors même qu'il est possible d'induire des clones T spécifiques de la gliadine à partir de LT périphériques de sujets sains DQ2 (38). L'étude de la réponse au gluten chez les souris dépourvues d'antigènes de classe II murins, mais exprimant par transgénèse la molécule DQ8

---

humaine, fournira peut-être un outil pour confirmer l'importance des molécules DQ dans le déclenchement de la maladie et rechercher d'autres facteurs génétiques et environnementaux. De façon aussi surprenante, les peptides isolés jusqu'à ce jour de la fraction de Frazer en raison de leur reconnaissance par les clones T DQ2/8 restreints, sont issus soit de la  $\gamma$ -gliadine (région 134-153) (29), soit de la partie C-terminale de la A-gliadine (résidu 198-232) (30), et sont donc distincts des peptides de la région N-terminale de la A-gliadine considérés comme les plus toxiques. Ces données suggèrent soit qu'un nombre beaucoup plus important qu'attendu des peptides du gluten participent à l'induction des lésions toxiques, soit une possible dissociation entre la stimulation de la réponse CD4+ et les effets pathogènes proprement dits du gluten. L'effet de la transglutaminase sur l'antigénicité des peptides n'est pas univoque. Ainsi, un travail récent montre qu'un motif répété de la gluténine peut être présenté par DQ8 aux LT intestinaux mais que cette présentation est inhibée après déasamidation du peptide par la transglutaminase (39). En ce qui concerne la transglutaminase, d'autres points restent obscurs: pourquoi est-elle augmentée chez les patients cœliaques? Pourquoi, alors même que le gluten est une protéine majeure de notre alimentation et que la transglutaminase est exprimée dans l'intestin normal, seuls les patients cœliaques produisent des autoanticorps? Certains ont suggéré une perméabilité anormale au gluten de la muqueuse intestinale chez les sujets cœliaques, mais cette hypothèse reste très mal documentée. Les autoanticorps ont-ils un rôle pathogène et modifient-ils l'activité de la transglutaminase? Halittunen et Mäki ont observé que les AC anti-transglutaminase peuvent inhiber la différenciation d'une lignée épithéliale induite par le TGFb $\alpha$  dans un système de culture tridimensionnelle en gel de collagène (40), un effet qui reste mal compris et dont l'importance *in vivo* n'est pas démontrée. Enfin, si une réponse TH1 excessive dans le chorion peut favoriser une atrophie villositaire, il semble peu vraisemblable qu'elle explique seule l'infiltration lymphocytaire intraépithéliale massive pathognomonique de la maladie. En effet, celle-ci n'est observée, ni dans les diarrhées autoimmunes de l'enfant où il existe une infiltration massive du chorion par des LT activés (41), ni dans la maladie de Crohn associée à une réaction inflammatoire de type TH1 dans le chorion. Surtout, un travail récent *in vitro* utilisant des biopsies organotypiques de patients cœliaques montre qu'il est possible de

bloquer l'activation des LT du chorion par le gluten, y compris leur synthèse d'interféron gamma (en bloquant une voie d'activation clé des LT CD4+, la voie CD28) sans prévenir la migration intraépithéliale des LIE, ni l'expression de FAS par les entérocytes (42). Cette infiltration épithéliale est d'autant plus importante à considérer qu'elle apparaît de plus en plus clairement être le point de départ de proliférations clonales malignes spécifiquement associées à la maladie cœliaque.

❖ *Modifications des lymphocytes intra épithéliaux : (LIE)*

Les LIE forment une population hétérogène de lymphocytes en majorité T, dont le rôle dans les défenses et l'homéostasie de l'épithélium intestinal est suspecté mais reste mal compris. Ferguson et Murray ont été les premiers à décrire en 1971 une augmentation massive des lymphocytes associées à l'épithélium intestinal dans la maladie cœliaque active (16). Les épreuves in vivo de challenge et les études in vitro en culture organotypique ont montré que cette infiltration est liée d'une part à une migration accrue des LIE, visible dès 6 heures après un challenge in vivo, d'autre part à une expansion, révélée par une augmentation de l'index mitotique des LIE détectable 36 heures après le challenge (17, 43, 44). Cette hyperplasie intéresse plusieurs sous-populations:

a) Les LIE possédant un récepteur T  $\gamma\delta$ - sont augmentés, bien que de façon variable selon les individus. Le mécanisme de cette augmentation n'est pas élucidé. Elle est en partie au moins indépendante du régime et du degré d'atrophie (45, 46), et est observée chez des sujets sains apparentés partageant l'haplotype DQ2, suggérant un possible trait génétique (47). Cependant, une étude récente chez l'enfant a montré des chiffres normaux, d'une part dans la période de latence précédant l'apparition d'une MC, d'autre part après plusieurs années de régime sans gluten (48), suggérant que l'augmentation des LIE  $\gamma\delta$  fait partie du processus immunologique induit par le gluten. Plusieurs hypothèses peuvent être envisagées :

- Un récepteur membranaire des LIE  $\gamma\delta$  pourrait permettre la reconnaissance de molécules présentes sur l'épithélium, dont l'expression augmenterait pendant la MC. Ainsi, les antigènes MICA/B, apparentés aux molécules de classe I, sont induits sur les cellules

épithéliales intestinales soumises à un stress et peuvent activer des LT  $\gamma\delta$  utilisant la chaîne Vd1 (une sous-population de LIE particulièrement augmentée dans la MC) à travers un récepteur NK récemment identifié, NKG2D (49).

- Une seconde hypothèse non exclusive est une sécrétion accrue par l'épithélium intestinal de cytokines telles que l'IL7 et l'IL15 qui favorisent l'expansion des LIE  $\gamma\delta$  (50, 51,52). Ces deux hypothèses restent néanmoins à explorer dans la maladie coeliaque.

**b)** Les LIE CD8+ possédant un récepteur T $\alpha\beta$ - sont augmentés de façon massive et constante, mais exclusivement au cours de la phase active de la maladie (45). Le mécanisme de cette expansion qui apparaît liée à l'activité de la MC n'est pas élucidé. Elle ne semble la conséquence, ni de la seule production de cytokines TH1 par les LT CD4+ du chorion, ni probablement d'une reconnaissance directe du gluten par les LIE CD8+, (cf. ci-dessus). Elle pourrait être induite par la sécrétion de chemokines/cytokines et/ou l'expression d'un ligand par l'épithélium sous l'effet (direct ou indirect) du gluten. En cherchant à identifier de nouveaux récepteurs susceptibles de favoriser les interactions entre LIE et épithélium, on a observé qu'une fraction importante des LIE humains, expriment des récepteurs NK peut-être susceptibles de participer à leur activation. De façon intéressante, l'expression de l'un récepteur NK, CD94, exprimé à la surface de 30% environ des LIE normaux est très augmentée sur les LIE CD8 TcRab + des patients coeliaques en phase active (Jabri et al). Ce récepteur a pour ligand une molécule de classe I non classique HLA-E, dont l'expression est augmentée par l'interféron gamma, suggérant un rôle possible des interactions CD94-HLA-E dans l'activation des LIE au cours de la MC. Les études en cours ne nous ont pas permis pour l'instant d'étayer cette hypothèse. Par contre, elles suggèrent qu'une sécrétion locale accrue d'IL15 puisse expliquer l'expression élevée de CD94 sur les LIE des patients coeliaques. En effet, l'IL15 (contrairement aux autres cytokines testées dont l'interféron gamma, le TNF et l'IL12) induit en 18 heures l'expression de CD94 sur les LIE. L'IL15 peut être sécrétée par l'épithélium (51): elle exerce des effets chimiotactiques et est un puissant activateur des LIE, stimulant leur prolifération, leur synthèse d'interféron gamma et leur cytotoxicité (53), propriétés qui pourraient rendre compte non seulement de l'expansion des LIE mais aussi de l'augmentation d'expression des molécules cytotoxiques (perforine, granzyme B, FAS ligand)

dans les LIE au cours de la phase active de la MC (54). Enfin, elle exerce un effet anti-apoptotiques sur les lymphocytes T et NK (55), une propriété à rapprocher de l'émergence de populations clonales à partir des LIE chez certains patients (cf. ci-dessous). Des études sont en cours pour évaluer la synthèse d'IL15 chez les patients cœliaques.

c) Enfin, une troisième sous-population inhabituelle de LIE s'expand au cours de la sprue réfractaire. Au cours de cette complication rare de la maladie coeliaque caractérisée par une malabsorption sévère résistant au régime sans gluten, l'épithélium est en effet massivement infiltré par des LIE qui diffèrent des LIE présents chez les sujets normaux et cœliaques sensibles au régime par l'absence d'expression membranaire du récepteur T et des molécules accessoires CD4 et CD8 (contrastant avec l'expression intra-cytoplasmique de la molécule CD3e, normalement associée au récepteur T). Ces lymphocytes contiennent des réarrangements clonaux de la chaîne gamma du récepteur T qui indiquent, d'une part leur appartenance à la lignée T, d'autre part suggèrent leur nature maligne (56, 57, 58, 59). La nature précise de cette sous-population n'est pas élucidée et ses liens, d'une part avec la petite sous-population de LIE normaux dépourvus d'expression membranaire de CD3, d'autre part avec les lymphomes T à grandes cellules qui peuvent compliquer l'évolution de la MC et dérivent très vraisemblablement des LIE (60) sont en cours d'étude.

Le rôle des LIE dans la pathogénie de l'atrophie villositaire de la MC reste discuté. Cependant, plusieurs arguments plaident en faveur de leur contribution. Ces lymphocytes synthétisent non seulement des cytokines, interféron gamma et TNF, impliqués dans la génèse de lésions épithéliales (cf. ci-dessus), mais aussi des molécules cytotoxiques (perforine, granzyme B, Fas ligand) dont l'expression est très augmentée dans la MC active (54). Le rôle délétère des LIE est aussi souligné chez les patients atteints de sprue réfractaire. Ces patients maintenus au régime sans gluten, n'ont plus d'anticorps antiendomysium et à priori pas de LT CD4+ activés par le gluten dans le chorion, mais gardent une atrophie villositaire sévère associée à l'infiltration épithéliale. Il est donc tentant de proposer un scénario dans lequel les LIE activés détruirait les cellules épithéliales des villosités, induisant ainsi une atrophie villositaire et une accélération compensatrice du renouvellement épithélial. Cette hypothèse est confortée

---

par une étude récente chez la souris montrant que l'injection d'IL12 induit de telles modifications, et ce à travers l'activation des LIE puisque les lésions sont absentes chez des souris dépourvues de la chaîne gamma commune aux cytokines qui n'ont pas de LIE mais possèdent des LT CD4+ dans le chorion secrétant de l'interféron gamma (35).

Finalement, il est possible que LIE  $\gamma\delta$  et  $\alpha\beta+$  aient des effets différents dans la pathogénie des lésions épithéliales. Dans l'étude décrite ci-dessus, des lésions comparables étaient observées après injection d'IL12 dans des souris dépourvues de LIE  $T\alpha\beta$  ou  $T\gamma\delta$ , suggérant que les deux sous-populations peuvent également contribuer à une destruction de l'épithélium. En fait, cette étude ne démontre pas formellement un tel rôle des LIE  $\gamma\delta$ , car les souris TcR Ca-/- utilisées, bien que dépourvues de LT $\alpha\beta$  classiques, possède une population inhabituelle de lymphocytes TcRb+ impliquée dans la pathogénie de colites. Plusieurs études récentes suggèrent plutôt un rôle protecteur des LT $\gamma\delta$  qui seraient capables de moduler négativement la réponse des  $T\alpha\beta$  à une hypersensibilité de contact, de limiter la réaction inflammatoire péribronchiolaire au cours d'un asthme induit chez la souris et les lésions épithéliales en réponse à une infection intestinale (61, 62). Dans cette hypothèse, il est notable que les LIE  $\gamma\delta$  sont élevés (voire très élevés) chez des patients cœliaques au cours de la phase de latence et chez quelques patients ayant recouvré une tolérance clinique et histologique, alors que les LIE  $\alpha\beta$  sont exclusivement augmentés pendant la phase active de la maladie coeliaque.

### **3- Facteurs génétiques : (14)**

#### **❖ Facteurs de prédisposition génétique: importance des antigènes HLA de classe II**

La maladie coeliaque représente un modèle simple d'association avec le système HLA: 95% des patients expriment la molécule DQ2 formée par le dimère DQA1\*0501-DQB1\*0201, codée en position cis chez les sujets DR3, ou trans chez les hétérozygotes DR5/7, alors que cet haplotype est représenté chez environ 30% des sujets d'origine caucasienne (63). Les rares patients non DQ2 sont DQ8 (64).

Dans la fratrie d'un patient, les germains HLA-identiques ont un risque de 32% de développer la maladie, ce qui signifie que les gènes HLA contribuent pour environ 40% au degré

---

d'agrégation familiale (65). La différence entre le risque de 32% pour un germain HLA-identique et de 71% pour un jumeau monozygote (66) indique l'intervention d'autres gènes non HLA. Ce(s) gène(s) n'est (ne sont) pas connu(s). Récemment, trois équipes ont réalisé une recherche sur l'ensemble du génome et suggéré certaines localisations chromosomiques pour des gènes de prédisposition, en particulier en 6p, 5qter, 11p, 11q et 15q (67, 68, 69). Cependant, la discordance des résultats publiés et les valeurs des tests statistiques ne permettent pas de conclusion définitive.

#### **4- Rôle de l'adénovirus :**

L'adénovirus de sérotype 12 (Ad 12) pourrait jouer un rôle dans la pathogenèse de la maladie cœliaque. Deux constatations iraient dans ce sens:

- Il existe une homologie de la séquence d'acides aminés entre une partie de l'A-gliadine et une protéine virale (E16) produite par Ad 12 et
- Les malades atteints de sprue cœliaque non traitée présentent plus fréquemment des anticorps dirigés contre Ad 1 2 que les malades atteints de sprue cœliaque traitée et les sujets témoins. D'autres études, cependant, n'ont pas montré que les antécédents d'infection à adénovirus de type 12 étaient beaucoup plus fréquents chez les patients atteints de sprue cœliaque que chez des sujets non atteints. Néanmoins, ces observations sont en accord avec l'hypothèse de l'existence d'un facteur environnemental aussi bien que d'une prédisposition génétique pour expliquer le fait que seulement certains malades développent une sprue cœliaque. Malgré des études poussées, nous ne possédons pas à ce jour assez de données pour faire une synthèse des divers facteurs diététiques, immunologiques et génétiques entrant dans la pathogénie de cette maladie.

### **III- EPIDEMIOLOGIE :**

#### **1- Prévalence :**

Les données sont insuffisantes pour estimer avec précision l'incidence de la maladie cœliaque dans une population donnée. Cela provient surtout du fait que cette maladie est d'un grand polymorphisme clinique, certains individus pouvant être porteurs de lésions histologiques typiques sans aucune symptomatologie apparente (5, 70, 71).

De même, l'intervention des facteurs environnementaux et génétiques dans le déterminisme de la maladie fait que les données épidémiologiques sont extrêmement variables.

Le dosage des anticorps anti-gliadine et anti-endomysium, commençant à être pratiqué de façon plus courante, est à l'origine de l'augmentation du nombre de maladies coeliaques diagnostiquées et donc de sa prévalence dans la plupart des publications des 20 dernières années (72,73). L'étude sérologique chez des volontaires sains de par le monde a estimé la prévalence de la maladie à 0,5 – 1% (5, 74, 75, 76, 77, 78, 79).

Elle est estimée à environ 1/300 (entre 1/500 et 1/100) en Europe et aux USA avec une majorité de cas diagnostiqués à l'âge adulte (80, 81, 82, 83, 84, 85). Plus de 150 000 français et plus de 2 millions d'Européens seraient affectés par cette intolérance alimentaire. Deux études séro-épidémiologiques récentes réalisées en 2001 chez l'adulte en France confirment ces données avec des prévalences de 1/388 (cohorte MONICA du Nord de la France) et 1/643 (cohorte SU.VI.MAX) (84, 85).

En fait, les chiffres de prévalence, varient de manière extrêmement large de 1/85 à 1/4000 naissances vivantes (77, 83).

Une méta-analyse récente publiée en 2001 par Fasano et Catassi indique que pour un cas de MC connue, il en existe sept qui restent non diagnostiquées (5).

Il existe une plus grande prévalence (2 – 10%) en association avec le diabète de type 1, d'autres pathologies auto-immunes, le syndrome de Down, le syndrome de Turner... (86, 87).

L'incidence chez les consanguins paraît beaucoup plus élevée que dans la population générale ce qui suggère que la maladie coeliaque pourrait être héréditaire sur le mode dominant à pénétrance incomplète. La prévalence chez les parents du premier degré varie de 4 à 12% selon les séries (88). Les formes familiales ne présentent qu'un très faible pourcentage dans notre étude (< 5%), mais ce pourcentage est probablement sous estimé devant la fréquence des formes asymptomatiques et l'absence de dépistage systématique chez les parents du premier degré des enfants coeliaques.

**Tableau I : Quelques exemples de prévalence globale (formes symptomatiques et silencieuses) :**

Pays	Prévalence	Date
Afrique du nord (89)	1/700	1996
Danemark (90)	1/4000	1992
(91)	1/300	1994
Ecosse (92)	1/1700	1986
Etats-Unis (93)	1/250	1998
France (94)	1/2400	1996 (formes symptomatiques uniquement)
Hongrie (95)	1/85	1997
Irlande (96)	1/555	1990
Italie (97)	1/833	1987
(81, 98)	1/184	1995
Jordanie (99)	1/1430	1994
Norvège (100)	1/340	1999
Suède (99)	1/950	1983
(80)	1/77	1993

## **2-Age :**

La maladie coeliaque peut se manifester à tout moment de la vie.

Avant l'âge de 2 ans, le tableau clinique est généralement bruyant avec les symptômes digestifs et les signes de retentissement au premier plan.

Chez l'enfant plus grand, les formes silencieuses et asymptomatiques prédominent.

Il existe cependant deux pics de fréquence sur l'histogramme représentant l'âge des patients au moment du diagnostic :

Le premier pic se situe entre 1 et 5 ans, avec un maximum à 2 ans.

Le deuxième se situe à l'âge adulte, avec une différence entre les deux sexes : entre la troisième et la cinquième décennies pour les femmes, alors que le diagnostic se fait plus tardivement chez les hommes (101).

Dans notre série, il existe trois pics de fréquence : à 3, 6 et 7 ans.

## **3-Sexe :**

La plupart des études rapportent une nette prédominance féminine pendant l'enfance sans pour autant en déterminer les causes. En effet, 70% des cas de la majorité des séries rapportées se voient chez les femmes. (1/8)

Cette prépondérance féminine semble s'inverser avec l'âge.

Le sexe ratio varie selon les séries de 1/1 et 1/2.

Les formes de la MC compliquées (dermatite herpétiforme et autres complications malignes) sont en revanche plus fréquentes chez l'adulte de sexe masculin (101).

Dans notre série, il existe une prépondérance du sexe féminin (58,62%), ce qui rejoint les données de la littérature.

#### **4- Origine géographique :**

Il a été longtemps admis que la maladie coeliaque était plus fréquente dans la population européenne avec une prévalence variant de 0,2 à 1%. Cependant, la plus grande prévalence de 5,6% a été rapportée chez les enfants sahraouis d'origine arabo-berbère vivant dans le désert du Sahara, ce qui représente un taux 10 fois plus élevé que dans la plupart des pays Européens (70).

Durant la dernière décennie qui a connu l'avènement d'outils diagnostiques plus sensibles et spécifiques, le profil épidémiologique de la maladie a beaucoup changé avec la découverte de plus en plus de nouveaux cas dans différentes parties du globe.

La prévalence de la maladie varie de 0,6 à 0,8% au moyen orient ce qui s'approche des chiffres européens (72).

Les premiers cas de maladie coeliaque en Inde ont été rapportés dans le début des années soixante et quatre-vingt dans les régions du nord consommant le blé (77, 80, 81, 82, 83, 102, 103) et de même chez les enfants immigré d'Inde et du Pakistan à l'Angleterre (88,104).

### **IV. Dépistage de la Maladie coeliaque**

La bonne santé, la croissance aussi bien que la qualité de vie sont des raisons fondamentales pour mener un dépistage.

La Maladie coeliaque réduit l'espérance de vie à cause d'un risque accru de pathologies malignes telles que (3):

- Lymphome de l'intestin grêle
- Adénocarcinome de l'intestin grêle
- Carcinome de l'oesophage
- Jéjunite ulcéратive
- Maladie coeliaque réfractaire
- Entéropathie associée avec un lymphome TI

Le dépistage est donc très important et répond aux cinq critères de l'OMS pour justifier un dépistage général dans la population (3):

- Une détection précoce peut être difficile sur une seule base clinique
- Doit être une pathologie répandue et causant une morbidité significative dans l'ensemble de la population
- Les tests doivent être hautement sensibles et spécifiques
- Un traitement doit être disponible
- Si elle n'était pas reconnue, la maladie pourrait entraîner des complications difficiles à contrôler.

Cependant il peut y avoir des implications en ce qui concerne les ressources. Utiliser des ressources limitées est-elle la meilleure solution ? Il se pose alors des considérations éthiques (3).

Le point de vue actuel est qu'il n'y a pas assez d'évidence pour décider d'un dépistage de masse de l'ensemble de la population, ni qu'il y a assez d'évidence de risques d'une Maladie coeliaque non détectée (3).

La plupart des auteurs pensent qu'un dépistage de masse aura une place dans le futur, vu qu'actuellement, beaucoup d'aspects de cette maladie restent obscurs, comme son histoire naturelle ou les risques encourus à long terme par les patients, en particulier porteurs d'une forme peu symptomatique ou silencieuse (70, 98, 105,106). Les modalités pratiques de cet éventuel dépistage futur restent par ailleurs à déterminer, notamment la séquence des examens complémentaires (type d'anticorps à rechercher, nombre d'étapes avant la biopsie du grêle...) et l'âge optimal pour les réaliser (107, 108).

Actuellement, le dépistage reste justifié chez les personnes à risque.

❖ Population à risque de maladie coeliaque :

Différentes études ont cherché à déterminer les critères définissant la population à risque de maladie coeliaque (109).

Les situations considérées comme à risque d'entéropathie au gluten regroupent :

- Des antécédents familiaux : existence d'une maladie coeliaque chez un parent, au premier degré surtout
- Des antécédents personnels : trisomie 21, déficit en IgA, maladies auto-immunes
- Des signes cliniques : retard de croissance important, douleurs abdominales récurrentes au long cours, hypoplasie de l'émail dentaire, aphtes buccaux récidivants
- Des perturbations biologiques : anémie ferriprive, hypertransaminasémie.

## V. Etude clinique :

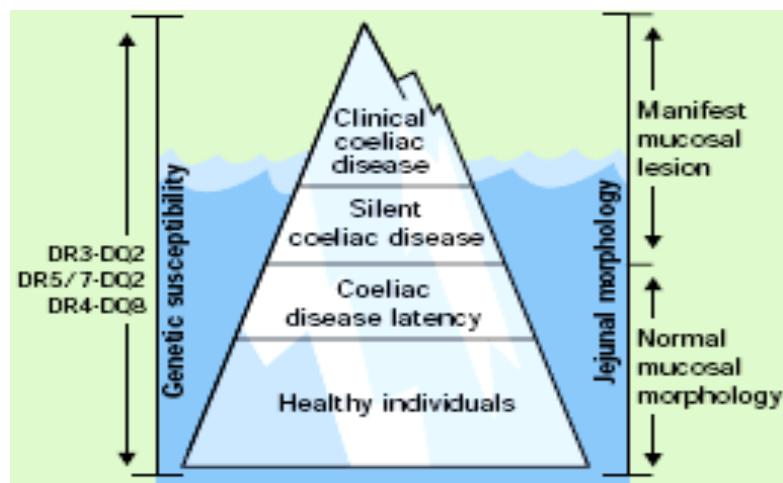


Figure6 : L'iceberg coeliaque

### 1– Forme classique :

La maladie coeliaque dans sa forme dite « classique » correspond à la description de S.J.Gee en 1887 (251). Elle se manifeste par divers symptômes digestifs et extra-digestifs, chez un enfant triste d'âge compris entre 6 mois et 5 ans (32,128).

### **1-1 Symptômes digestifs :**

Ils prédominent statistiquement chez l'enfant de moins de deux ans, alors qu'après cet âge ils deviennent plus discrets : la tendance bascule en faveur des signes extra-digestifs.

Classiquement, C'est dans la première enfance que la symptomatologie clinique est la plus caractéristique. En quelques semaines, voire en quelques mois se constitue un ensemble clinique associant diarrhée chronique, des signes de malnutrition plus ou moins sévères et, à l'examen, un abdomen augmenté de volume. La diarrhée faite de selles typiquement « bouse de vache » est le symptôme digestif majeur, retrouvé dans plus de 80 % des cas. Cependant les caractères sémiologiques des selles peuvent changer à cause des surinfections virales ou bactériennes. Elles peuvent alors devenir liquidaines, glaireuses ou glairo-sanglantes. L'anorexie, plus ou moins sévère, souvent précédant la diarrhée, est quasiment constante et peut dominer la scène. Les vomissements sont fréquents. L'altération de l'état général est nette : l'enfant est pâle, apathique, grognon. Il prend du retard dans son développement psychomoteur, ne progressant plus dans son apprentissage de la marche par exemple, perdant même ses plus récentes acquisitions (110).

La diarrhée chronique est le signe clinique d'appel le plus fréquent avant deux ans. Après cet âge il est, selon les différents auteurs, au premier rang de fréquence ou au deuxième après le retard de croissance staturo-pondérale (72, 90, 94, 111, 112).

### **1-2 Symptômes extra-digestifs :**

**Retard de croissance :** À cet âge, l'altération de la croissance, portant plus sur le poids que sur la taille, l'amaigrissement ou la stagnation pondérale, est constante (110). L'infléchissement puis la cassure de la courbe de croissance staturo-pondérale est le plus fréquent des signes extra-digestifs révélateurs de la maladie coeliaque, en particulier dans les formes à déclaration tardive (après 2 ans) (113). Le pannicule adipeux est mince, les masses musculaires ont fondu surtout aux racines ; les fesses sont « tristes », les membres grêles. Contrastant avec cette maigreur, l'abdomen proéminent, mieux vu lorsque l'enfant est debout, étalé lorsqu'il est couché, frappe par l'augmentation de son volume, notée dans plus de trois quarts des cas. Sa paroi est mince et hypotonique (110).

**Symptômes neuropsychiatriques** : chez le nourrisson on peut rencontrer une hypotonie, qui peut faire redouter une neuropathie ou une myopathie (90, 114), une diminution des sourires et une certaine irritabilité. Chez le petit enfant ceci correspond à une humeur triste avec une diminution du jeu et de l'activité spontanée. L'enfant plus grand et l'adolescent peuvent présenter un véritable syndrome dépressif (113) qui pourra entretenir les signes fonctionnels dus à la maladie coeliaque, comme l'anorexie.

**Signes cutanéo-muqueux** : auparavant considérée comme une pathologie associée à l'intolérance au gluten, la dermatite herpétiforme est dorénavant considérée par beaucoup comme une manifestation cutanée de la MC, qui est présente chez au moins 90% des sujets porteurs d'une dermatite herpétiforme. On peut remarquer chez les enfants coeliaques un discret hippocratisme digital réversible sous traitement ou des aphtes récurrents (101).

**Dans notre série**, les formes dites « classiques » sont largement prédominantes, intéressant plus de 60% des enfants. Dans ces formes, les symptômes typiques sont majoritaires qu'ils soient digestifs ou extra-digestifs. Pour les signes digestifs, la diarrhée chronique constitue le maître symptôme retrouvé dans plus de la moitié des cas, souvent accompagnée de vomissements, parfois de ballonnement abdominal et presque toujours avec des signes de retentissement marquants (retard du diagnostic). Les signes extra-digestifs sont largement dominés par le retard staturo-pondéral (72,41%).

Les autres formes retrouvées sont surtout des formes monosymptomatiques, dominées par le retard staturo-pondéral isolé (37%).

Par ailleurs, il existe un grand retard diagnostique, qui est en moyenne de 5 ans après l'apparition des troubles cliniques. Les raisons rapportées par les familles sont souvent en rapport avec les moyens financiers favorisant l'automédication ou encore des traitements traditionnels devant des symptômes comme la diarrhée, perçue comme un signe banal et peu alarmant. Le retard staturo-pondéral isolé constitue une autre cause du retard diagnostique, les parents ayant tendance à attendre une récupération spontanée.

### **1-3 Anomalies biologiques :**

**Anémie :** Présente dans plus de la moitié des cas (environ 70% dans la plupart des séries) au moment du diagnostic de maladie coeliaque, elle est bien tolérée, d'intensité variable et parfois visible cliniquement sous la forme d'une pâleur cutanéo-conjonctivale. Généralement microcytaire, ferriprive, elle s'avère souvent résistante au traitement martial par os en raison de la malabsorption. Le volume globulaire moyen peut être normal en présence d'une double population érythrocytaire induite par une carence en acide folique associée. On ne constate pas de carence en vitamine B12, dont l'absorption au niveau de l'iléon est stimulée par un mécanisme compensatoire. L'anémie régresse en quelques mois après mise sous régime sans gluten mais un traitement martial court peut être bénéfique pour accélérer sa correction.

Dans notre étude, L'anémie hypochrome microcytaire est fréquente retrouvée dans 41,37% des cas, résistante au traitement martial dans 2 cas.

**Bilan nutritionnel :** Il montre une diminution modérée des marqueurs de l'état nutritionnel tels qu'albumine, préalbumine ou RBP (Rétinol Binding Protein). L'hypocholestérolémie est souvent présente constituant un signe majeur de la malabsorption. L'hypoalbuminémie témoigne de l'existence d'une entéropathie exsudative.

**Autres :** On peut rencontrer une hypokaliémie, une hypocalcémie, une hypophosphorémie ou une hypomagnésémie.

## **2- Formes cliniques:**

La présentation clinique de la MC a beaucoup changé ces 30 dernières années devenant de plus en plus polymorphe dans les milieux favorisés où les enfants bénéficient d'une prise en charge nutritionnelle et médicale optimale. Par contre, dans les milieux défavorisés, comme dans notre contexte, la maladie n'a pas changé de visage. En effet, le diagnostic de la MC se fait toujours devant un tableau clinique riche avec un retard staturo-pondéral souvent à -4DS. Ce constat a été confirmé par notre étude où la grande majorité des enfants se présentent avec des signes digestifs bruyant, un retard de croissance marqué et des signes avancés de retentissement.

**2-1 Formes tardives atypiques :**

Les premiers symptômes ont tendance à apparaître plus tardivement après l'âge de 2 ans. Les manifestations classiques ont laissé place aux formes atypiques (97, 113, 115, 116, 117). La diarrhée chronique est généralement remplacée par des douleurs abdominales récurrentes aspécifiques avec prédominance des signes extra-digestifs notamment le retard de croissance. Le diagnostic des formes atypiques de la MC est plus difficile d'où un retard diagnostique considérable chez ce type de patients (118).

Les formes tardives sont très souvent pauci- ou monosymptomatiques, avec un signe d'appel dominant : le retard de croissance, l'anorexie, les symptômes neuropsychiques ou la constipation dans l'ordre de fréquence des symptômes. L'anémie sidéropénique, symptomatique ou non est encore plus fréquente que le retard de croissance (111, 115, 119, 81, 95, 98, 108, 120). Dans notre série, les formes monosymptomatiques sont dominées par le retard staturo-pondéral isolé (37%). L'anémie hypochrome microcytaire isolée et réfractaire au traitement martial a été le seul signe révélateur dans deux cas.

Rétrospectivement, on peut également retrouver chez les patients où le diagnostic de la MC est fait à l'âge adulte des céphalées récurrentes aspécifiques, des troubles de l'humeur ou un retard pubertaire (115).

D'autres symptômes « étonnantes » qui semblaient autrefois incompatibles avec le diagnostic sont aujourd'hui de plus en plus retrouvés : une constipation isolée ou alternant avec une diarrhée, un surpoids voire une obésité ou une vitesse de croissance normale. De tels signes n'excluent absolument pas le diagnostic et ne dispensent pas d'un dépistage via les tests sérologiques en cas de suspicion clinique ou en présence de formes familiales (70, 121, 122).

**2-2. Formes silencieuses :**

Elles se définissent par la présence d'une entéropathie typique chez des sujets apparemment en bonne santé, ne se plaignant d'aucun symptôme. En pédiatrie, elles représenteraient environ 25% des cas totaux de MC (123). Elles touchent surtout les enfants de plus de 4 ans et encore plus les adultes.

D'après les études de dépistage pratiquées dans les groupes à risque de MC (parents au premier degré, diabète de type 1, thyroïdites auto-immunes, trisomie 21...) ou dans la population générale, les formes totalement silencieuses sont probablement 5 à 7 fois plus fréquentes que les formes symptomatiques (70, 93, 98, 108).

En réalité, lorsqu'on les recherche rétrospectivement, on trouve souvent des signes d'appel discrets qui auraient pu faire penser à la MC : une carence en fer, une irritabilité ou un syndrome dépressif, une asthénie physique... (123, 105, 106, 108, 117, 124).

Les groupes d'enfants particulièrement susceptibles d'avoir une maladie coeliaque non diagnostiquée sont essentiellement ceux qui (101) :

- Présentent des signes discrets d'intolérance au gluten : douleurs abdominales récurrentes, selles molles, anorexie, petite taille, retard pubertaire, hypoplasies symétriques de l'émail des dents définitives, aphtes récidivants, carence en fer...
- Ont des antécédents familiaux au premier degré de MC.
- Sont des porteurs d'une maladie connue associée à la MC : dermatite herpétiforme, déficit en IgA, diabète de type 1, thyroïdites auto-immunes, épilepsie avec calcifications occipitales...

### **2-3. Formes latentes :**

La forme latente de la MC (Weinstein, 1974) est rare. Elle se définit par la présence d'une muqueuse du grêle normale sous régime standard, alors que le patient a déjà présenté ou présentera à un certain moment de sa vie, sous l'influence de facteurs déclenchants, en particulier environnementaux, une atrophie villositaire régressive sous régime sans gluten (125,2126).

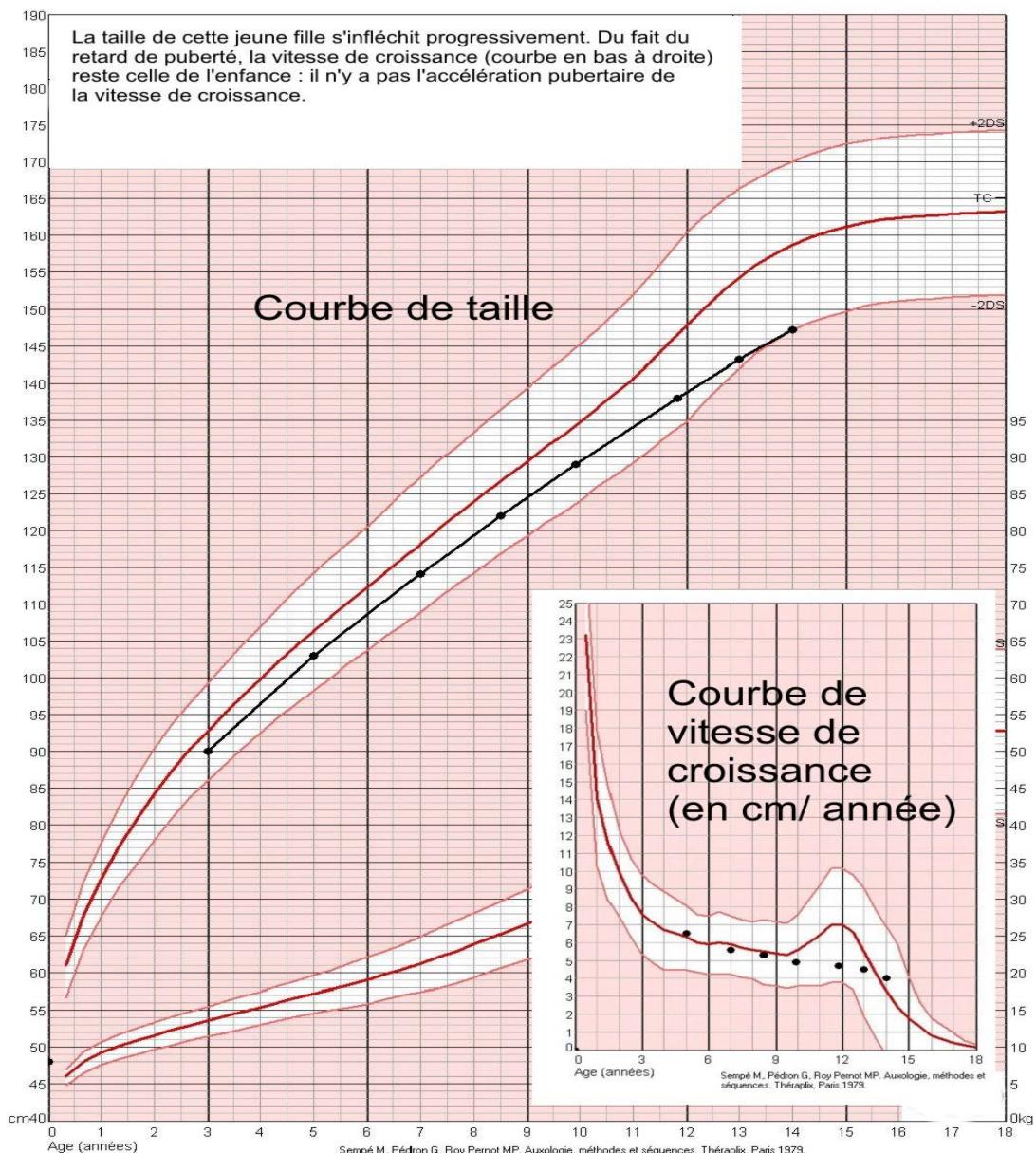
Ce phénomène peut être en partie expliqué par l'installation très lente des lésions de la muqueuse de l'intestin grêle : inflammation modérée puis aggravation progressive vers l'atrophie villositaire totale avec hyperplasie des cryptes (127). Durant la phase de latence les patients ont souvent des plaintes digestives mais l'entéropathie ne peut être mise en évidence à la biopsie du grêle malgré une étude minutieuse.

Le modèle par excellence de la MC latente est la dermatite herpétiforme. En effet, un petit pourcentage des patients porteurs de cette atteinte cutanée dépendante du gluten a une muqueuse intestinale normale mais il est fréquent d'observer au cours du suivi le développement de lésions histologiques typiques de la MC (127).

Au cours du suivi des patients porteurs d'une forme latente de la MC, la présence d'anticorps anti-endomysium semble être le meilleur facteur prédictif de l'évolution vers l'atrophie villositaire (126).

**2-4. Formes avec tolérance au gluten:**

Récemment est née une autre nouvelle notion : le développement, chez des patients porteurs d'une véritable MC, d'une tolérance à une quantité plus ou moins importante de gluten alimentaire ne s'accompagnant d'aucune manifestation clinique ou histologique (128). Dans l'attente d'études qui évaluerait les risques potentiels à moyen et long termes de la réintroduction d'une quantité « non toxique » de gluten dans l'alimentation des patients coeliaques il ne paraît pas raisonnable d'encourager cette pratique (129).



**Figure 7 : courbe montrant le ralentissement de la vitesse de croissance.**



**Figure 8 : Signes de dénutrition chez un grand enfant atteint de maladie coeliaque.**



Ruhani Kaur / UNICEF / 2006

Figure 9 : Dénutrition sévère chez un nourrisson atteint de maladie coeliaque.

## VI. DIAGNOSTIC :

Les moyens diagnostiques diffèrent selon le contexte et le plateau technique dont on dispose. Dans les centres bien équipés, les sérologies et le typage HLA prennent plus d'importance et le diagnostic est fait devant des tableaux cliniques frustes ou même chez des enfants tout à fait asymptomatiques, et d'autant plus âgés que moins symptomatiques (110). Dans un contexte comme le notre, le diagnostic de la MC est dominé par sa symptomatologie digestive et ses stigmates de malnutrition qui aboutissent à la pratique d'une biopsie intestinale mettant en évidence les lésions histologiques caractéristiques (110). Ainsi la clinique et en particulier le retard de croissance et l'aspect de la courbe pondérale garde toute sa place dans le diagnostic de la malabsorption qui fera suspecter, entre autres, une maladie coeliaque.

Il n'existe pas de test unique permettant de diagnostiquer définitivement ou d'exclure la MC. C'est la combinaison d'arguments cliniques, biologiques, évolutifs et de biopsie de l'intestin grêle qui permet de poser le diagnostic de la MC (130).

L'étape la plus importante du diagnostic de la MC est de reconnaître les différents symptômes cliniques amenant à suspecter une MC (130).

En cas de suspicion de MC, un test sérologique de recherche des anticorps produits au cours de la maladie est réalisé. Plusieurs tests sérologiques existent : la recherche des anticorps anti-réticuline (ARA) de classe IgA, anticorps anti-gliadine (AGA) de classe IgA et IgG, anticorps anti-endomysium (AEM) de classe IgA et IgG, et anticorps anti-transglutaminase (ATG) de classe IgA et IgG. Condition impérative : Tous ces tests doivent être réalisés alors que les patients sont sous régime libre et que leur alimentation habituelle n'exclut pas le gluten (130).

Lorsque les tests sérologiques sont positifs, une biopsie de l'intestin grêle est indiquée (130). Les caractéristiques histologiques de la MC sont une atrophie des villosités intestinales à différents degrés (subtotale ou totale), une hyperplasie des cryptes et une augmentation du nombre de lymphocytes intraépithéliaux (131). Les modifications histologiques pouvant être localisées, plusieurs pièces de biopsies de l'intestin grêle doivent être obtenues à partir de la seconde portion du duodénum ou au-delà (130).

La concordance entre des résultats positifs de biopsie de l'intestin grêle et de tests sérologiques permet de poser le diagnostic d'une maladie coeliaque présumée.

Le diagnostic définitif de la MC est posé après régression de l'atrophie des villosités intestinales et/ou la disparition des symptômes cliniques à la suite d'un RSG (130,131, 132).

L'atrophie des villosités intestinales régresse habituellement après 6 à 12 mois de RSG, alors que l'amélioration clinique est beaucoup plus rapide (quelques jours à quelques semaines).

Cette stratégie de diagnostic complète est applicable aux patients présentant des symptômes, c'est-à-dire, aux formes classique et atypique de la MC.

Le diagnostic de la MC asymptomatique (atrophie des villosités intestinales sans symptômes) est posé chez des parents au premier degré de patients atteints de MC ou d'une pathologie associée. Pour cette population de patients, la stratégie diagnostique est l'association : test sérologique, biopsie de l'intestin grêle et la réponse au RSG (133).

## **1-Critères originaux de l'ESPGHAN :**

Les premiers critères jugés indispensables au diagnostic de la MC ont été définis par l'ESPGHAN (European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology And Nutrition) en 1970 et exigeaient trois biopsies du grêle (duodénum ou jéjunum proximal) montrant les anomalies structurales de la muqueuse jéjunale sous régime avec gluten, une rémission clinique et histologique après exclusion du gluten et une détérioration de la muqueuse après réintroduction du gluten (2).

### **1-1 Première biopsie :**

Elle est faite sous régime standard contenant du gluten, et montre en général une atrophie villositaire totale ou subtotale.

### **2-2 Deuxième biopsie :**

Elle est pratiquée après un an au moins de régime sans gluten. Elle a pour objectif d'évaluer la guérison histologique de la muqueuse intestinale.

**3-3 Troisième biopsie :**

On la pratique au cours d'une épreuve de réintroduction du gluten, après au moins deux ans de traitement diététique bien conduit en dehors des périodes de croissance rapide : la puberté et avant l'âge de 4 ans, et après une récupération pondérale et staturale satisfaisante et suffisante. Si la rechute histologique est confirmée, l'intolérance au gluten est considérée comme définitive.

**2- Critères révisés de l'ESPGHAN (1989) :**

Devant l'avènement de marqueurs sérologiques sensibles et spécifiques de la maladie coeliaque, les premiers critères de l'ESPGHAN ont connu quelques modifications, ramenant le nombre de biopsies à une seule biopsie réalisée initialement au lieu de trois.

Selon les nouveaux critères, le diagnostic de la MC est retenu sur les signes cliniques, la positivité d'un ou de plusieurs anticorps spécifiques et la présence de lésions histologiques typiques à la biopsie duodénale. La certitude diagnostique est apportée par une rémission clinique et biologique complète sous régime sans gluten ainsi que la négativation des anticorps (134).

Les critères originaux de l'ESPGHAN ont l'avantage de dispenser de la réalisation de deux autres biopsies fort déplaisantes pour l'enfant. Ils seront préférés en cas de forme atypique, de diagnostic douteux ou chez les enfants de moins de deux ans.

Dans notre série, le diagnostic a été porté sur la suspicion clinique confirmée par la biopsie intestinale. Les lésions histologiques observées diffèrent des données de la littérature avec une prédominance de l'atrophie villositaire totale et partielle par rapport à la classique atrophie subtotale.

L'atrophie partielle retrouvée dans cette étude est expliquée par la réalisation de la biopsie quelques semaines après l'exclusion du gluten de l'alimentation devant un tableau clinique évocateur. La biopsie est alors différée pour des raisons techniques (indisponibilité du plateau technique).

Faute de moyens, le dosage des anticorps n'a été possible que chez 3 patients chez qui seule la positivité des tests sériques a permis de poser le diagnostic.

L'épreuve de rechute a été réalisée chez 15% des patients. Ce faible pourcentage est expliqué par la courte durée de l'étude (2 ans), les autres enfants n'ont pas encore atteint le moment opportun pour la réintroduction du gluten. En effet, ils présentent un retard staturo-pondéral important nécessitant au moins 3 années de RSG bien conduit avant de pouvoir les remettre sous régime libre.

### **3- Diagnostic sérologique :**

Plusieurs tests sérologiques aidant à poser le diagnostic de la MC et à suivre l'observance du régime sans gluten (RSG) existent. Il s'agit des tests de recherche des anticorps anti-gliadine (AGA) et recherche des anticorps anti-réticuline (ARA) et anti-endomysium (AEM). En 1997, l'antigène cible des AEM a été découvert. Il s'agit de la transglutaminase tissulaire. Depuis, la technique de détection des auto anticorps anti-transglutaminase tissulaire (ATG) a été mise au point (135).

Les tests sérologiques de la maladie coeliaque ont 3 rôles principaux dans la pratique clinique: (a) Dépistage : identifier les individus nécessitant une biopsie intestinale pour le diagnostic de la maladie ; (b) Diagnostic de la MC; et (c) évaluation de la compliance au traitement diététique.

Les actes de recherche des AGA, ARA, AEM et ATG sont donc évalués dans les indications du diagnostic de la MC mais aussi dans le suivi de l'observance du RSG où ils représentent des marqueurs fiables pour évaluer la réponse au traitement diététique(136) .

La possibilité d'un déficit en IgA (10 à 15 fois plus élevé que dans la population générale) est à considérer au moment du test sérologique, car elle peut être source de pièges lors du diagnostic sérologique de la maladie détectant uniquement les auto- anticorps d'isotype IgA (137).

Les auto-anticorps sont un moyen diagnostique mais ils ne semblent pas, pour la plupart, jouer un rôle pathogène direct dans l'apparition de la MC, puisque l'immunité à médiation cellulaire prédomine (90).

La sensibilité de ces tests sérologiques est nettement diminuée dans les formes pauci symptomatiques ou latentes par rapport aux formes typiques, et lorsque les lésions muqueuses sont peu marquées (138).

Il n'existe pas à l'heure actuelle de standardisation des méthodes de dosage des anticorps, entraînant une mauvaise reproductibilité inter laboratoires (139).

### **3-1 Anticorps anti-réticuline :**

Au début des années 1970, les ARA ont été les premiers anticorps décrits dans la MC. Ils sont recherchés par immunofluorescence indirecte (IFI) sur coupe de tissus murins (140, 137). Seuls les anticorps donnant l'aspect en IFI de « R1 » sont spécifiques de la MC, bien que des anticorps donnant l'aspect dit « Rs » puissent aussi être présents. Ces anticorps « R1 » sont le plus souvent de classe IgA (140).

Les valeurs de sensibilité rapportées varient de 35 à 89 % selon les études. Cette différence peut s'expliquer par l'âge des patients étudiés. Pour les patients ayant un âge inférieur à 2 ans, la sensibilité des ARA est de 35 % (89). Lorsque l'âge des enfants est en moyenne supérieur à 2 ans, la sensibilité des ARA est de 65 et 89 % (89, 141). La spécificité est de 100 % (89, 141).

La recherche des ARA est un acte moins efficace que la recherche des AEM et des ATG pour poser le diagnostic de la MC (sensibilité ARA < sensibilité AEM et ATG, comparaison indirecte de Séries de Cas).

Ainsi le service attendu (SA) est considéré insuffisant, car :

- La performance diagnostique est mauvaise ;
- Il existe des alternatives plus efficaces ;
- Il n'est plus réalisé dans la pratique courante.

**3-2 Anticorps anti-gliadine :**

La recherche des AGA de classe IgA et IgG est largement utilisée dans l'exploration de la MC depuis environ 20 ans. Ces anticorps peuvent être mis en évidence par différentes techniques, mais ils sont généralement détectés par méthode ELISA. L'antigène reconnu par ces anticorps est la gliadine (137).

Pour les IgA, la sensibilité des AGA de classe IgA varie de 74 à 95 % (sensibilité médiane de 84 %). Dans le cas particulier des enfants de moins de 2ans, Ghedira *et al.* rapportent une sensibilité de 85 % (89). La spécificité des AGA de classe IgA varie de 83 à 94 % (spécificité médiane de 92 %) (89, 142, 143, 144, 145).

Pour les IgG, la sensibilité des AGA de classe IgG varie de 83 à 100% (sensibilité médiane de 86 %). La spécificité des AGA de classe IgG varie de 65 à 98 % (spécificité médiane de 83 %) (142, 143, 146).

Deux séries de cas totalisant 191 patients évaluant la performance diagnostique des AGA de classe IgG chez les enfants déficients en IgA ont été analysées (147, 148).

Il existe une hétérogénéité entre ces deux séries portant sur le test de référence de la MC. Elles rapportent des valeurs de sensibilité très différentes : 45 et 100 %. En revanche, les valeurs de spécificité sont semblables : 80 et 81 %.

Une série de cas a étudié l'amélioration de la performance diagnostique de la recherche des AGA IgA et IgG en modifiant la structure de l'antigène utilisé : la gliadine (149). La recherche des AGA utilisant comme antigène un peptide de gliadine natif donne la performance diagnostique suivante :

- IgA : sensibilité : 93 % et spécificité 86 %
- IgG : sensibilité : 90 % et spécificité 86 %

Les actes de recherche des AGA IgA et IgG sont moins efficaces que les actes de recherche des AEM et des ATG (spécificité AGA IgG et IgG < spécificité AEM et des ATG pour poser le diagnostic de la MC) (135).

La performance diagnostique des kits disponibles dans le commerce est très variable d'un kit à l'autre (135).

L'analyse des séries de cas n'a pas permis d'établir une corrélation entre les valeurs de sensibilité et de spécificité et la technique utilisée (origine du test, antigène, anticorps secondaire).

Deux recommandations préconisent formellement de ne pas rechercher les AGA IgA et IgG dans la stratégie diagnostique de la MC (150).

Le SA est considéré insuffisant, car :

- La performance diagnostique est variable ; l'analyse de la littérature n'a pas permis d'identifier une technique de recherche des AGA donnant la meilleure performance diagnostique;
- Il existe des alternatives plus efficaces ; l'expérience des professionnels et l'analyse de la littérature rapportent que les actes de recherche des AGA IgA et IgG sont moins efficaces que les actes de recherche des AEM et des ATG pour poser le diagnostic de la MC ;
- Deux recommandations préconisent formellement de ne pas rechercher les AGA IgA et IgG dans la stratégie diagnostique de la MC (150).

### **3-3 Anticorps anti-endomysium**

Les AEM de classe IgA ont été décrits pour la première fois en 1983.

Ils sont détectés par IFI sur coupe d'oesophage de singe (OS) dans son tiers inférieur, donnant classiquement une fluorescence en nid d'abeilles de la *muscularis mucosae*.

Compte tenu du coût du substrat, et dans le but de sauvegarder les espèces animales, des techniques sur coupe de cordon ombilical humain (CH) ont été développées (137).

Le principal antigène reconnu par les AEM est la transglutaminase tissulaire (20).

#### **❖ Recherche d'auto anticorps anti-endomysium sur coupe d'oesophage de singe**

La sensibilité varie de 75 à 98 %. Une seule série de cas rapporte une sensibilité inférieure à 90 % (145). La valeur de spécificité varie de 89 à 98 % (143, 144, 145, 151).

#### **❖ Recherche d'auto anticorps anti-endomysium sur coupe de cordon ombilical humain**

La sensibilité varie de 88 à 100 % et une spécificité variant de 77 à 100 % (152, 153, 154).

***3-3-1. Les auto anticorps anti-endomysium de classe IgA***

La recherche des AEM IgA est un acte efficace pour poser le diagnostic de la MC et pour suivre l'observance du RSG (135).

Cet acte est indiqué en 2ème intention, après un premier test négatif pour la recherche des ATG IgA, chez les enfants suspectés de MC, ayant une alimentation habituelle n'excluant pas le gluten, et ne présentant pas de déficit en IgA.

Après une évaluation complète, un résultat négatif de recherche des AEM IgA évite le plus souvent d'avoir recours à une biopsie de l'intestin grêle pour certains auteurs.

Cet acte est à réaliser après 6 et 12 mois de RSG, chez les enfants qui étaient positifs pour la recherche d'AEM IgA au moment du diagnostic, après un examen clinique et après avoir vérifié l'observance du RSG par un interrogatoire.

La réalisation du test après 6 et 12 mois de RSG permet d'encourager le patient dans son régime.

Le SA est considéré suffisant, car chez les enfants :

- Il participe au diagnostic de la MC comme test de 2ème intention ;
- La recherche d'AEM peut éviter d'avoir recours à une biopsie de l'intestin grêle, et ainsi de limiter les risques liés à l'anesthésie générale (135).
- Il permet d'encourager le patient dans l'observance du RSG ;
- Cependant, il n'existe pas d'étude démontrant que la répétition d'un test sérologique après un premier test négatif permet de poser le diagnostic de la MC.

***3-3-2. Les auto-anticorps anti-endomysium de classe IgG***

La recherche des AEM IgG est un acte efficace pour poser le diagnostic de la MC et pour suivre l'observance du RSG chez les patients déficients en IgA (135).

Cet acte est indiqué chez les patients déficients en IgA, et dont le déficit :

- Est connu lors de la suspicion de MC :
- En 1ère intention, chez les adultes et les enfants ;

- En 2ème intention, chez les enfants suspectés de MC ayant une alimentation habituelle n'excluant pas le gluten, après un premier test négatif pour la recherche des ATG IgG ou AEM IgG ;

- A été prouvé après un résultat négatif pour la recherche des ATG IgA, en 2ème intention, après avoir confirmé la suspicion de MC et que l'alimentation habituelle n'exclut pas le gluten.

Après une évaluation complète, un résultat négatif de recherche des AEM IgG chez les patients déficients en IgA évite le plus souvent d'avoir recours à une biopsie de l'intestin grêle.

Pour le suivi de l'observance du traitement, cet acte est à réaliser après 6 et 12 mois de RSG, chez les patients qui étaient positifs pour la recherche d'AEM IgG au moment du diagnostic, après un examen clinique et après avoir vérifié l'observance du RSG par un interrogatoire.

La réalisation du test après 6 et 12 mois de RSG permet d'encourager le patient dans son régime.

Le SA est considéré suffisant, car dans le cas particulier des patients déficients en IgA :

- Il participe au diagnostic de la MC comme test de 1ère et de 2ème intention ;
- Il n'a pas été identifié d'étude démontrant l'efficacité de la recherche des AEM IgG dans le diagnostic de la MC de patients déficients en IgA ;
- Il n'a pas été identifié d'étude démontrant l'efficacité de la recherche des AEM IgG dans le suivi de l'observance du RSG des patients déficients en IgA ;
- Il existe une alternative (recherche d'ATG IgG).

### **3-4 Anticorps anti-transglutaminase**

L'identification en 1997 de la transglutaminase (TG) tissulaire comme étant l'antigène principal reconnu par les AEM a permis de mettre en place une nouvelle génération de tests sérologiques (155). Dans ces techniques, les antigènes utilisés sont (140) :

- La TG extraite de foie de cobaye (C) montrant 80 % d'identité avec la TG humaine.

Cette technique est généralement réalisée en ELISA ;

- La TG recombinante humaine (RH) plus récemment apparue. Cette technique est généralement réalisée en ELISA.

Les classes d'immunoglobulines recherchées sont le plus souvent des IgA. Plus rarement, en cas d'un déficit en IgA, les IgG sont recherchées.

❖ Recherche des anticorps anti-transglutaminase utilisant comme antigène la transglutaminase de cobaye :

Les valeurs de sensibilité rapportées sont homogènes, allant de 89 à 96 %. Les valeurs de spécificité rapportées sont homogènes, allant de 92 à 100 % (151, 156, 157).

❖ Recherche d'auto-anticorps anti-transglutaminase utilisant comme antigène la transglutaminase humaine recombinante

Les valeurs de sensibilité vont de 90 à 96 %, la spécificité de 98 % (198) à 100 % (151, 152, 158).

Le cas particulier des enfants âgés de moins de 2 ans (35) : Dans cette situation, la sensibilité est de 94 % et la spécificité de 100 %.

Deux séries de cas totalisant 277 patients ont étudié la performance des ATG de classe IgG utilisant la transglutaminase humaine recombinante comme antigène dans le diagnostic de la MC d'enfants déficients en IgA (147, 159). Ces 2 séries rapportent une sensibilité de 99 à 100 %. La spécificité varie de 61 à 99 %.

#### 3-4-1 Les anticorps anti-transglutaminase de classe IgA

La recherche des ATG IgA (antigène utilisé : transglutaminase humaine recombinante) est un acte efficace pour poser le diagnostic de la MC et pour suivre l'observance du RSG (135).

Cet acte est indiqué :

- En 1ère intention, chez les adultes et les enfants suspectés de MC ;
- En 2ème intention, après un premier test négatif pour la recherche des ATG IgA, chez les enfants suspectés de MC, ayant une alimentation habituelle n'excluant pas le gluten, et ne présentant pas de déficit en IgA.

Après une évaluation complète, un résultat négatif de recherche des ATG IgA évite le plus souvent d'avoir recours à une biopsie de l'intestin grêle (135).

Dans le suivi de l'observance du traitement, cet acte est indiqué après 6 et 12 mois de RSG, chez les patients qui étaient positifs pour la recherche d'ATG IgA au moment du diagnostic, après un examen clinique et après avoir vérifié l'observance du RSG par un interrogatoire. La réalisation du test après 6 et 12 mois de RSG permet d'encourager le patient dans son régime (135).

Le SA est considéré suffisant, car :

- Il participe au diagnostic de la MC comme test de 1ère intention ;
- Après une évaluation complète, un résultat négatif de recherche des ATG IgA évite le plus souvent d'avoir recours à une biopsie de l'intestin grêle selon certains auteurs (135)
- Il permet d'encourager le patient dans l'observance du RSG ;
- Cependant, il n'existe pas d'étude démontrant une corrélation entre la présence des ATG IgA et l'observance du RSG.

#### 3-4-2 Les anticorps anti-transglutaminase de classe IgG

Chez les patients déficients en IgA, la recherche des ATG IgG est un acte efficace pour poser le diagnostic de la MC et pour suivre l'observance du RSG (135).

Cet acte est indiqué chez les patients déficients en IgA, et dont le déficit :

- Est connu lors de la suspicion de MC :
- En 1ère intention, chez les adultes et les enfants
- En 2ème intention, chez les enfants suspectés de MC ayant une alimentation habituelle n'excluant pas le gluten, après un premier test négatif pour la recherche des ATG IgG ou AEM IgG ;
- A été prouvé après un résultat négatif pour la recherche des ATG IgA, en 2<sup>ème</sup> intention, après avoir confirmé la suspicion de MC et que l'alimentation habituelle n'exclut pas le gluten.

Après une évaluation complète, un résultat négatif de recherche des ATG IgG chez les patients déficients en IgA évite le plus souvent d'avoir recours à une biopsie de l'intestin grêle (135).

Pour le suivi de l'observance, cet acte est indiqué après 6 et 12 mois de RSG, chez les patients qui étaient positifs pour la recherche d'ATG IgG au moment du diagnostic, après un examen clinique et après avoir vérifié l'observance du RSG par un interrogatoire.

La réalisation du test après 6 et 12 mois de RSG permet d'encourager le patient dans son régime.

Le SA est considéré suffisant, car dans le cas particulier des patients déficients en IgA :

- Il participe au diagnostic de la MC comme test de 1<sup>ère</sup> (adultes et enfants) et de 2<sup>ème</sup> intention (enfants) ;
- Après une évaluation complète, un résultat négatif de recherche des ATG IgG évite le plus souvent d'avoir recours à une biopsie de l'intestin grêle selon certains auteurs (135).
- Il permet d'encourager le patient dans l'observance du RSG ;
- Cependant, il n'existe pas d'étude démontrant une corrélation entre la présence des ATG IgG et l'observance du RSG.

### **3-5 AU TOTAL :**

Ce paragraphe se base sur deux recommandations (130, 160).

#### **3-5-1 Enfants :**

En cas de symptômes faisant suspecter la présence d'une MC, la recherche des ATG RH IgA est indiquée. Si le résultat est positif, une biopsie de l'intestin grêle est indiquée (160).

Dans le cas où la biopsie de l'intestin grêle ne montrerait pas de changement histologique caractéristique de la MC, deux explications existent : le patient n'est pas atteint de MC, et le résultat de la recherche des ATG est un faux positif, ou alors, le patient est atteint de MC, et la biopsie de l'intestin grêle n'a pas permis de détecter un changement histologique caractéristique. Dans cette situation, la relecture de la biopsie de l'intestin grêle par un autre anatomopathologiste, la recherche d'AEM IgA, une deuxième biopsie de l'intestin grêle et la détermination du génotype HLA DQ2 et DQ8, sont donc à envisager (160). La recommandation ne précise pas si la recherche d'AEM doit être réalisée sur coupe d'œsophage de singe (OS) ou sur coupe du cordon ombilical humain (CH).

La recherche des ARA n'est pas citée dans la stratégie diagnostique de la MC (160).

Les deux recommandations précisent que la recherche des AGA de classe IgA et IgG n'est pas recommandée dans la stratégie diagnostique de la MC (130, 160).

Les gradations des recommandations ne sont pas précisées.

**3-5-2 Enfants de moins de deux ans :**

L'analyse de la littérature n'a pas permis d'identifier la place de la recherche des ARA, AGA, AEM CH et OS et ATG, dans la stratégie diagnostique de la MC des enfants de moins de deux ans.

**3-5-3 Enfants déficients en IgA :**

L'analyse de la littérature n'a pas permis d'identifier la place de la recherche des AGA de classe IgG et des ATG de classe IgG, dans la stratégie diagnostique de la MC des enfants déficients en IgA.

**3-5-4 Place des actes dans la stratégie de suivi de l'observance du RSG :**

L'analyse de la littérature n'a pas permis d'identifier la place des actes de recherche d'ARA, d'AGA de classe IgA et IgG, des AEM et des ATG, dans la stratégie de suivi de l'observance du RSG.

**Tableau II : Exemple de performances diagnostiques des tests sérologiques courants (139)**

	AGA A	AGAG	EMA	tTGA
Sensibilité	<b>83%</b> (73,8-89,3)	<b>86%</b> (78,2-92,4)	<b>90%</b> (82,7-95,2)	<b>93%</b> (86,5-97,2)
Spécificité	<b>82%</b> (72,5-89,3)	<b>76%</b> (66,2-84,8)	<b>99%</b> (93,9-99,9)	<b>95%</b> (87,4-98,2)
VVP	<b>76%</b> (66,4-84,0)	<b>71%</b> (61,1-79,6)	<b>98%</b> (93,0-99,8)	<b>93%</b> (86,1-97,1)
VVN	<b>87%</b> (78,8-92,2)	<b>89%</b> (81,2-94,4)	<b>93%</b> (86,1-97,1)	<b>95%</b> (88,7-98,4)

\*Les pourcentages sont exprimés par la moyenne inter-laboratoires avec entre parenthèses le rang de variation.

#### **4- La biopsie intestinale :**

Malgré le débat soulevé par certains sur la possibilité que le dosage des anticorps puisse remplacer la biopsie intestinale (161), la plupart des auteurs estiment que les limites persistantes des tests sérologiques imposent toujours la biopsie intestinale comme le seul moyen qui permette de poser en toute certitude le diagnostic de MC en mettant en évidence les lésions histologiques caractéristiques de la maladie (1, 162, 163).

Au début, les biopsies étaient réalisées avec des sondes à aspiration. Actuellement, elles sont faites avec un fibroscope. Les fragments prélevés sont souvent petits, difficiles à orienter (1). Une orientation correcte de la coupe histologique est cependant absolument indispensable pour bien voir l'axe crypte-villosité et donc apprécier l'existence et le degré d'une atrophie villositaire (164).

Le prélèvement concerne un fragment de la muqueuse duodénale (D3-D4) ou jéjunale (angle de Treitz, J1). Faute d'un matériel adéquat, les biopsies multiples étagées sont exceptionnellement réalisées chez l'enfant, si bien que l'extension des lésions le long de l'intestin n'est habituellement pas connue à cet âge et que les lésions de la muqueuse intestinale sont déduites de l'étude d'un fragment très réduit de celle-ci. Heureusement, les lésions d'atrophie villositaire sont constamment homogènes à la phase de la maladie. Ultérieurement, elles pourraient ne plus l'être, comme dans la dermatite herpétiforme où les lésions seraient « en plage » ; cela n'a cependant jamais été prouvé chez l'enfant (1).

##### **4-1 Lésion typiques : (101)**

Elles consistent en une désorganisation de l'architecture de la muqueuse de l'intestin grêle avec atrophie villositaire et inflammation chronique. Souvent discontinues, elles s'étendent sur une longueur très variable, avec une atteinte de moins en moins marquée au fur et à mesure que l'on s'éloigne de la partie proximale vers la partie distale de l'intestin grêle. Sous l'effet du régime sans gluten, les lésions se réparent dans le sens inverse, c'est-à-dire de la jonction iléo-cæcale vers le duodénum : les atteintes les plus sévères sont donc les dernières à disparaître.

**4-1-1 Atrophie villositaire :**

Elle est la plus importante lésion muqueuse, typique mais non pathognomonique, de la maladie coeliaque. Classiquement cette atrophie est subtotale, mais elle fluctue dans le temps et selon les localisations, pouvant être totale ou au contraire très discrète. Les villosités, habituellement hautes et minces, sont alors aplatis et écrêtées. Cet aplatissement de la muqueuse diminue considérablement la surface totale de l'intestin grêle, altérant les capacités d'absorption des nutriments.

**4-1-2 Hyperplasie des cryptes :**

Contrastant avec l'aplatissement des villosités, les glandes de Lieberkühn sont élargies et souvent ramifiées, s'ouvrant directement sur la surface de l'épithélium. En raison de cette hypertrophie des cryptes compensant l'atrophie villositaire, l'épaisseur totale de la muqueuse peut être conservée (165).

**4-1-3 Entérocytes :**

La hauteur des cellules est diminuée, donnant un aspect cuboïde à l'épithélium. Le cytoplasme des entérocytes est hyperbasophile et la bordure en brosse est pauvre, avec de faibles concentrations enzymatiques. Le renouvellement des cellules est accéléré par rapport à celui que l'on observe dans une muqueuse normale, avec une durée du cycle cellulaire diminuée de moitié et une multiplication par 6 du turn-over cellulaire.

**4-1-4 Inflammation chronique :**

Elle a beaucoup été étudiée durant ces dernières années. Elle est fréquemment retrouvée au niveau de l'épithélium de surface, qui est irrégulier, et de la lamina propria, qui est infiltrée par un nombre accru de cellules inflammatoires, en particulier les lymphocytes T intra-épithéliaux à récepteurs  $\gamma\delta$  positifs (109, 166).

**4-1-5 Scores de Marsh (138, 167) :**

Parmi la multitude de classifications de l'histologie de la MC celle établie par Marsh en 1992, très simple, comprend 3 scores. Le score I (lésions infiltrantes) correspond à une augmentation du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux, le score II (lésions infiltrantes/hyperplasiques) à ce

---

même phénomène accompagné d'un élargissement des cryptes, le score III (lésions atrophiques) à une atrophie villositaire (quel que soit son degré : partielle, subtotal ou totale).

#### **4-2 Diagnostics différentiels :**

L'association d'une atrophie villositaire et d'un infiltrat lymphocytaire de la muqueuse de l'intestin grêle n'est pas spécifique de la MC. D'autres maladies peuvent donner le même aspect anatomo-pathologique : le lymphome T, l'infestation massive à Giardia lamblia, la sprue tropicale, la gastroentérite aiguë, l'intolérance transitoire post-entéritique aux disaccharides ou aux protéines du lait de vache, l'hypogammaglobulinémie, le SIDA, la malnutrition ou les allergies alimentaires (lait, soja, poisson, œuf...). Dans ces cas on pourra faire le diagnostic différentiel grâce au contexte clinique, à la négativité des anticorps anti-endomysium et en raison de l'absence de réponse au test thérapeutique constitué par le régime sans gluten (168). En cas de doute diagnostique initial, on appliquera les critères classiques de l'ESPGHAN, c'est-à-dire avec trois biopsies.

#### **4-3 Correspondance anatomo-clinique :**

Il semblerait que les atteintes muqueuses les plus sévères se voient préférentiellement chez les patients qui présentent une forme clinique précoce et bruyante d'évolution rapide (169). En revanche aucune corrélation n'a été mise en évidence entre la sévérité de l'atteinte muqueuse et l'importance des signes physiques ou du retard de croissance (169, 170). Les auteurs de cette étude supposent qu'il existe une certaine correspondance entre l'intensité du tableau clinique initial et l'importance des altérations muqueuses proximales alors que les signes d'examen et le retard de croissance sont plus en rapport avec l'étendue en longueur des lésions histologiques.

#### **4-4 Régression de l'atrophie villositaire après régime sans gluten:**

L'atrophie villositaire régresse après 12 à 24 mois de régime sans gluten alors que l'amélioration clinique est beaucoup plus rapide, de quelques jours à quelques semaines. Cette régression histologique des anomalies est le seul critère obligatoire pour le diagnostic de maladie cœliaque. Les tests de réintroduction du gluten ne sont actuellement plus pratiqués pour certains auteurs (172).



**Figure 10 : Duodénum normal.**



**Figure 11 : Changement de la mosaïque duodénale au cours de la maladie coeliaque.**

<http://www.gastrolab.net/mg029.htm>

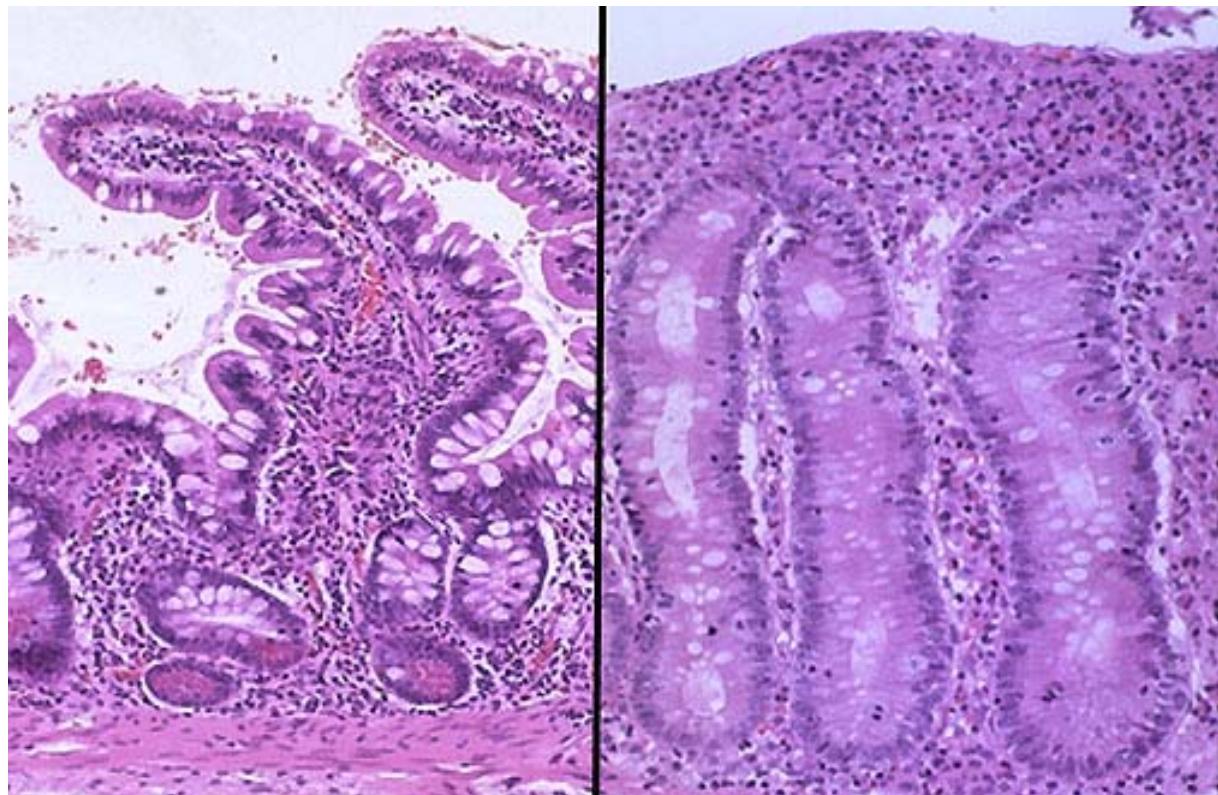


Figure 12 : Muqueuse intestinale normale

Figure 13 : Atrophie villositaire totale

<http://www-medlib.med.utah.edu/WebPath/GIHTML/GI152.html>

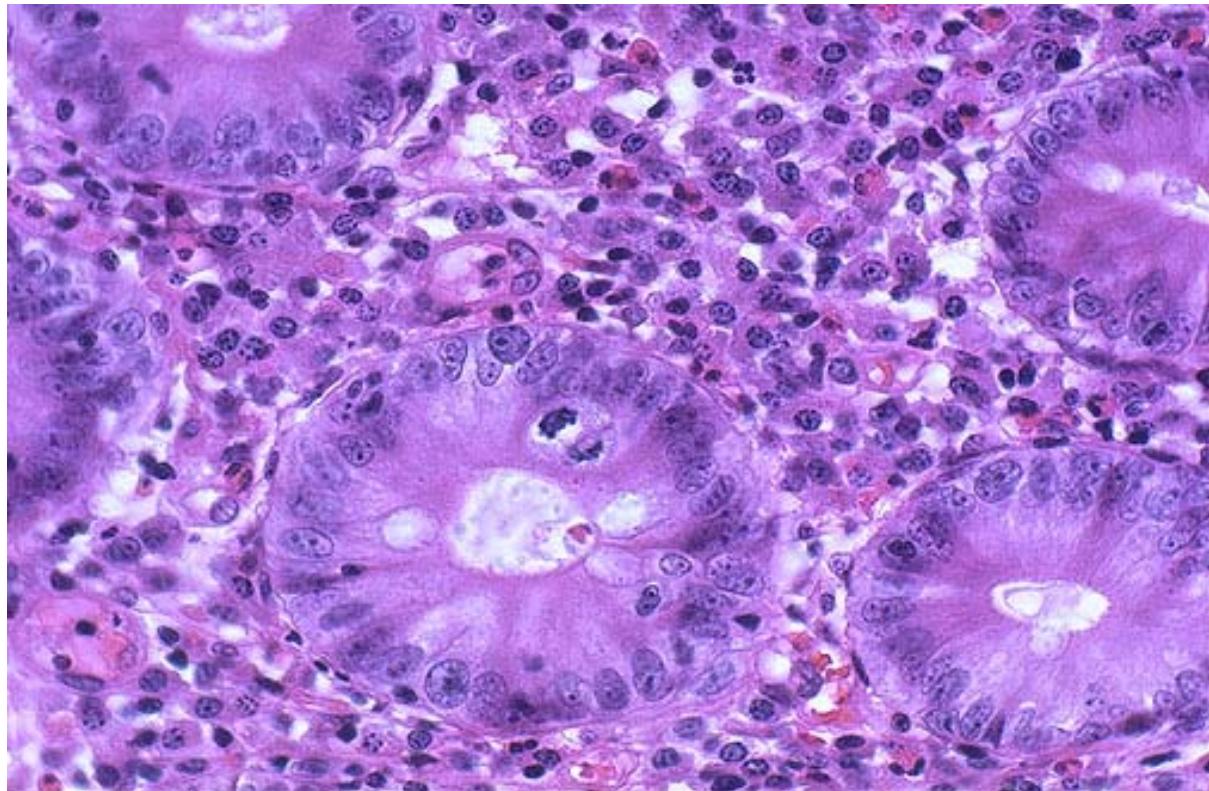


Figure 14 : Inflammation chronique de la muqueuse intestinale, diminution des cryptes, augmentation de l'activité mitotique, diminution de la bordure en brosse et infiltration par les lymphocytes et cellules plasmatiques (cellules-B sensibles au gluten).

<http://www-medlib.med.utah.edu/WebPath/GIHTML/GI152.html>

## **5- Les tests sériques peuvent ils remplacer la biopsie intestinale ?**

Il existe actuellement une polémique sur la possibilité de se passer de la biopsie intestinale devant l'existence de tests sérologiques sensibles et spécifiques de plus en plus utilisés dans le dépistage et le suivi de la MC. Les arguments avancés par les adeptes de cette théorie (135, 161, 172) sont principalement basés sur la grande sensibilité et spécificité apportées par les anticorps récemment mis en évidence : les AEM et le tTG ab de type IgA. Cette sensibilité et spécificité qui avoisinent selon d'innombrables études les 100% (173, 174). Pour ces auteurs, la présence de ces anticorps et leur disparition après RSG sont suffisantes pour confirmer la MC et dispensent ainsi de pratiquer la biopsie intestinale. Cette dernière, restera réservée pour les patients présentant des symptômes typiques de la MC avec anticorps négatifs et chez les enfants ayant un déficit en IgA.

Sur l'autre versant, la plupart des auteurs défendent avec force la biopsie intestinale qui constitue toujours selon eux le « gold standard » pour le diagnostic de la MC (1, 75, 162, 163, 171, 175). Selon ces spécialistes, un test sérologique positif ne dispense pas de la réalisation d'une biopsie duodénale avant d'instaurer un régime sans gluten du fait de la possibilité de faux positif. En effet, ces anticorps, notamment les EMA, peuvent être positifs chez des patients ne présentant aucune anomalie histologique (176) ou bien une inflammation muqueuse mineure (177). Prescrire ou pas un régime sans gluten (RSG) à vie chez de tels patients reste une question à laquelle il est difficile de répondre (75). Seules les biopsies permettent de définir la sévérité des lésions histologiques de la maladie et aussi d'identifier les anomalies mineures qui nécessitent un suivi rigoureux. D'autre part, les anticorps tTG ab humains, remplaçant de plus en plus les EMA dans plusieurs laboratoires, peuvent être retrouvés en cas d'insuffisance cardiaque sévère (178) et d'hépatopathie chronique (179). Les biopsies encouragent également l'adhérence au RSG, souvent difficile vu l'ubiquité du gluten dans l'alimentation. Il a été démontré que la compliance était meilleure chez les adolescents ayant bénéficié de biopsies multiples durant leur enfance (180). Finalement, en cas de résistance au RSG, le retour à la

biopsie initiale sur laquelle a été posé le diagnostic de MC et sa relecture, constitue une étape essentielle dans la gestion d'une telle situation.

Pour toutes ces raisons, la biopsie intestinale demeure une étape essentielle dans le diagnostic et le suivi de la MC.

## **6- L'épreuve de rechute :**

Il s'agit d'une épreuve de réintroduction du gluten, réalisée après deux ans au moins de traitement diététique bien conduit. Elle a pour but de confirmer la toxicité du gluten chez l'enfant et son caractère « permanent ». Elle a longtemps constitué une étape essentielle dans le diagnostic de la MC selon les critères établis en 1969 par l'ESPGHAN (2). Cependant l'aspect contraignant (3 biopsies) de cette procédure et la nécessité parfois de plusieurs années avant que la reprise du régime normal n'entraîne à nouveau des lésions histologiques (129, 181) ainsi que le développement des tests sérologiques a conduit l'ESPGHAN à réviser ses critères (134). Ainsi l'épreuve de rechute n'est réalisée que si l'enfant est très jeune et qu'il existe un doute que la guérison observée sous RSG soit liée en réalité à la guérison spontanée d'une intolérance à d'autres protéines (du lait de vache par exemple) ; également, si la première biopsie n'est pas caractéristique ou que les variations des anticorps ne soient pas significatives.

### **6-1 Modalités de l'épreuve :**

Le gluten est réintroduit une fois que la croissance de l'enfant et sa muqueuse sont revenues à la normale, après 2 à 4 ans de RSG. Il est recommandé d'éviter la réintroduction du gluten avant la puberté, phase rapide de croissance, par crainte de compromettre la taille définitive. L'épreuve peut être réalisée soit par l'ajout à l'alimentation de poudre de gluten ou de biscuits à teneur déterminée en gluten. Les quantités ingérées sont alors connues (182, 183). Elle peut consister plus simplement en la reprise d'une alimentation normale en quelques semaines. Les quantités de gluten ingérées sont alors plus difficilement quantifiables, parfois insuffisantes pour induire la rechute. C'est là où le dosage des anticorps peut s'avérer très utile pour indiquer le moment propice de la réalisation de la 3<sup>ème</sup> biopsie de vérification histologique.

---

Cependant, la négativité des tests sérologiques ne permet pas de conclure à une absence de lésions. La biopsie doit alors être réalisée après un temps suffisamment long d'un régime à teneur suffisante en gluten (1).

#### **6-2 Résultats :**

Dans moins d'un tiers des cas, la rechute clinique survient dans un délai de quelques mois à 1 an. Elle est rarement plus précoce. Les signes digestifs sont d'autant plus marqués qu'elle est plus précoce. Elle se limite, chez ces enfants, plus souvent à une perte de poids, voire à un ralentissement de croissance. Dans un sixième des cas, la reprise de l'alimentation normale n'entraîne qu'une malabsorption infraclinique. Enfin, dans la moitié des cas, elle ne provoque aucun trouble clinique, mais seulement de discrètes anomalies biologiques et une rechute des lésions histologiques, recherchée alors systématiquement après 1 an de régime normal (128). Dans certains cas, la rechute histologique elle-même peut être incomplète ou absente, et ne survenir qu'après 3,4 voire 9 ans de régime normal (129).

#### **6-3 Conclusion :**

La rechute histologique avec ou sans rechute clinique et/ou biologique au décours de l'épreuve affirme la permanence de l'intolérance au gluten alors qu'une rémission n'exclut absolument pas le diagnostic de MC (165).

### **7- Autres examens :**

Une fois le diagnostic de maladie cœliaque posé, un certain nombre d'examens complémentaires peuvent être demandés pour dépister d'éventuelles complications (171) :

- L'hémogramme avec dosage du fer sérique est particulièrement intéressant à réaliser pour rechercher une éventuelle anémie et d'en déterminer la nature afin de la corriger. Dans le même cadre, le dosage sérique des folates et de la vitamine B12 seraient intéressants.

- La mesure du TP peut être indiquée en cas de syndrome hémorragique du à une carence en vitamine K.
- Dosage pondéral des immunoglobulines (pour rechercher un déficit en IgA présent dans 2 à 3 % des cas)
- Ostéodensitométrie osseuse par absorptiométrie biphotonique (recherche d'une ostéopénie) pour mesurer aussi précisément que possible la densité osseuse et déterminer en fonction de normes pour l'âge si la minéralisation osseuse de cet enfant est normale ou témoigne d'une ostéopénie, voire d'une ostéoporose (110).
- Les tests d'absorption tels que le D-xylose ou la mesure de la stéatorrhée sont rarement nécessaires.
- Un transit du grêle, une coloscopie ou un scanner abdominal ne se justifient plus lors du bilan.

## **VII. Complications et associations pathologiques :**

### **1– Formes compliquées :**

La maladie coeliaque non traitée s'accompagne d'une morbidité et mortalité élevées par rapport à la population générale (184, 185, 186).

Les complications les plus communes sont le retard de croissance (189), les troubles de fertilité et de reproduction (188) et la pathologie maligne (185, 189).

#### **1-1 Retard de croissance :**

Le retard de croissance, et particulièrement la petite taille, est une complication bien reconnue de la maladie coeliaque (190,191). Il constitue, après la diarrhée, le signe clinique le plus fréquent, pouvant être le seul signe révélateur de la maladie (192, 193). Il est d'autant plus fréquent quand le diagnostic se fait tardivement notamment après l'âge de 10 ans (72, 94, 194),

quand le RSG est précocement abandonné (194, 195) ou encore quand le diagnostic n'est pas établi chez ces patients (196).

La proportion d'enfants coeliaques retrouvée parmi les enfants présentant un retard de croissance staturale au cours des différentes études peut atteindre 48% (197).

La pathogénie du retard statural lié à la MC reste imparfaitement élucidée. Le retard de croissance est traditionnellement attribué à la malnutrition partielle ou généralisée. En effet, le régime sans gluten permet habituellement un retour à la taille normale. Le rattrapage staturo-pondéral se fait en 1 à 3 ans sous traitement diététique. Cependant, l'efficacité du RSG peut être incomplète (187), surtout quand le diagnostic se fait tardivement (198). La relance de la croissance peut être plus prolongée voire absente même en cas de diagnostic précoce et malgré une bonne compliance au RSG (187, 199) probablement en raison de l'accélération marquée de la maturation osseuse (200).

Les conséquences du retard de croissance staturale des enfants coeliaques sur la taille définitive sont encore controversées actuellement car plusieurs études n'ont pas montré d'altération de la taille définitive (187), même en cas de maladie coeliaque non traitée pendant l'enfance (124).

De plus, les enfants n'ayant pas atteint leur taille définitive peuvent présenter d'autres pathologies endocrinologiques réputées d'entraîner un retard de croissance (202). Par conséquent, certains auteurs recommandent de rechercher chez les enfants coeliaques qui ne récupèrent pas leur croissance sous RSG, une pathologie endocrinienne associée telle que le déficit en GH (200). Cette entité est définie par un ralentissement de la vitesse de croissance, un retard de la maturation osseuse et une diminution de la sécrétion de l'hormone de croissance (GH) après stimulation pharmacologique (201). On retrouve dans la littérature un taux de prévalence de cette pathologie chez l'enfant entre 0,02% et 0,03% (202, 203) et un taux de 0,23% de l'association entre MC et déficit en GH selon certaines séries (200). Chez ces patients un traitement par l'hormone de croissance ne sera envisagé qu'après une période de RSG (200).

Enfin, la fréquence du retentissement staturo-pondéral de la maladie coeliaque, en particulier dans sa forme mono symptomatique, implique de la rechercher dans le bilan

étiologique initial pratiqué pour tous les enfants consultant pour petite taille ou un retard pondéral important( 101).

**1-2 Retard pubertaire et troubles de la reproduction :**

Le retard pubertaire est classiquement retrouvé chez les patients vus tardivement ou qui abandonnent le traitement diététique avant l'âge de la puberté (194). Il est fréquemment associé au retard de croissance staturo–pondéral et peut toucher les deux sexes, avec un retard pouvant aller de 2 à 6 ans.

Le retard pubertaire peut être le signe inaugural et révélateur de la maladie (194).

Chez le garçon, ce retard pubertaire peut être suivi d'une infertilité à l'âge adulte (182).

Chez les femmes, les troubles de la reproduction et l'infertilité, la maladie abortive, l'accouchement prématuré et le retard de croissance intra-utérin sont fréquemment observés (196, 204, 205, 206). Ces complications sont plus fréquentes chez les patientes ayant présenté les symptômes de la maladie durant l'enfance (194).Elles peuvent être prévenues par le RSG (204, 206).

Le poids à la naissance des nouveaux nés des femmes coeliaques dépend de la compliance au traitement diététique. En effet, la mauvaise observance du RSG conduit à un faible poids de naissance contrairement à la bonne adhérence au régime qui permet chez ces femmes des nouveaux nés de poids normal (188, 196).

La physiopathologie de ces complications est inconnue, il pourrait s'agir de la malabsorption qui compromettrait la nutrition fœtale (206).

**1-3 Risque d'affection maligne :**

A côté de sa comorbidité significative, la MC est reconnue comme étant associée à un risque élevé de pathologie maligne et de mortalité (207). Une étude européenne multicentrique récente rapporte un risque trois fois plus élevé de développer un lymphome non hodgkinien par rapport à la population générale (208). D'autres études ont également rapporté une incidence et une mortalité élevées du LNH chez les patients coeliaques (209, 210, 211). L'incidence est estimée à un taux allant de 3,3 (212, 213) à 18,0 (72). La MC est également associée à un risque

---

élevé d'autres cancers notamment du tractus digestif et en particulier de l'intestin grêle (212, 214, 215).

West et al, dans une étude récente incluant 4732 patients atteints de MC, ont trouvé que la plupart des cancers, en dehors du LNH, sont retrouvés pendant la première année du diagnostic de la MC (185). Les études ont également rapporté que la MC peut être associée à un risqué réduit de certains cancers en particulier le cancer du sein (185,210,214) même si la raison de cette association est inconnue. West et al (185) ont rapporté que le cancer du poumon est moins répandue chez les patients atteints de MC.

L'augmentation du risque malin, difficilement chiffrable en raison de grandes variations selon les études, est parallèle à la durée d'exposition au gluten alimentaire et fait de la MC un état précancéreux (216). Ce risque semble disparaître après 5 ans de régime sans gluten bien suivi. Les pathologies malignes les plus rencontrées chez les coeliaques, tous âges confondus, sont les lymphomes malins non hodgkiniens, dont les lymphomes de Burkitt (165, 217), probablement favorisés par l'inflammation chronique de la muqueuse intestinale. Les autres pathologies malignes plus fréquentes chez les coeliaques que dans la population générale apparaissent en moyenne 10 ans plus tard que les lymphomes dans l'évolution de l'intolérance au gluten (218). Ce sont les tumeurs à cellules squameuses du pharynx et de l'œsophage, peut-être favorisées par une carence en vitamine A, et les adénocarcinomes de l'œsophage et du grêle marquant l'évolution de l'hyperplasie des cryptes (166, 219).

La mortalité chez les patients coeliaques est plus élevée comparée à la population générale (184, 185, 220). Metzer et al rapportent un taux de mortalité, toutes causes confondues, estimé à 2,53(95% CI 1,50- 4,25) avec une mortalité plus élevée liée à la pathologie maligne (220).

#### **1-4 Complications digestives :**

##### **1-4-1 Pseudo-chirurgicales :**

Les anomalies de l'intestin grêle touchent non seulement les capacités d'absorption mais également la motilité intestinale, une étude manométrique (réalisée chez des enfants coeliaques

---

avait retrouvé une mauvaise phase d'activité contractile régulière à jeun et des salves de contractions non propagées aussi bien à jeun qu'en post-prandial pouvant réaliser un tableau de syndrome occlusif (221).

De même, l'invagination intestinale aiguë du grêle peut compliquer l'évolution de la maladie coeliaque non traitée chez l'enfant (101, 222, 223). On pense que ceci est favorisé par l'inflammation locale et peut-être par un certain degré d'hyperpéristaltisme intermittent. Il convient de rechercher une MC chez les enfants présentant une invagination intestinale aigue iléo-iléale du grêle, en particulier de localisations multiples (101).

**1-4-2 Autres complications digestives :**

**Anomalies du remplissage gastrique** : une étude publiée en 2000 par Perri et coll (101, 224) a montré chez des enfants coeliaques un temps de remplissage gastrique aux solides allongé par rapport aux témoins, sans doute en raison d'une mauvaise coordination des contractions de la jonction gastro-duodénale. Les auteurs pensent que les symptômes digestifs hauts (anorexie, nausées et vomissements) pourraient s'expliquer en partie par des anomalies fonctionnelles gastriques sans pour autant mettre en évidence la corrélation entre cette anomalie fonctionnelle et les symptômes.

**Intolérance au lactose** : Elle n'est pas rare dans la MC. Elle semble secondaire aux lésions muqueuses et régresse généralement sous régime sans gluten. Parfois une diminution des apports en lactose et une supplémentation en lactase peuvent être nécessaires transitoirement pour accélérer l'amendement des symptômes liés à l'intolérance au lactose (101).

**Gastrite** : plusieurs études ont décrit l'augmentation de la fréquence des gastrites chez les sujets coeliaques, avec une forme histologique particulière la gastrite lymphocytaire. Une enquête prospective en double aveugle réalisée entre 1994 et 1997 par Diamanti et coll a décelé une augmentation du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux dans la muqueuse gastrique des patients coeliaques non traités. L'infection à *Helicobacter pylori*, impliquée dans 90% des gastrites chroniques, semble être de prévalence équivalente entre les enfants coeliaques et la population générale.

**1-4-3 Perturbations hépatiques :**

L'association d'hépatopathie et de MC ainsi que la mise en évidence de MC comme ultime diagnostic de pathologies hépatiques chroniques cryptogéniques est bien documentée (118, 225, 226, 227). Par contre, l'association entre MC et hépatite chronique virale C est controversée (228, 229, 230, 231). L'association entre MC et hépatopathies auto-immunes constitue également un sujet de débat (230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239)

En pédiatrie, l'atteinte hépatique constatée au moment du diagnostic concerne environ 40% des enfants, uniquement après l'âge de deux ans (240, 241). L'hypertransaminémie généralement modérée, porte aussi bien sur l'alanine amino-transférase (ALAT) que sur l'aspartate-aminotransférase (ASAT). La stéatose hépatique se manifeste à l'échographie par un aspect brillant du foie sans hépatomégalie.

Un dosage des anticorps de l'intolérance au gluten doit être pratiqué en cas d'hypertransaminasémie non expliquée, isolée ou accompagnée de signes fonctionnels digestifs (101).

**1-5 Carences :**

**Rachitisme :** les malabsorptions de la vitamine D et du calcium sont responsables des anomalies du métabolisme phosphocalcique habituelles dans la forme complète de la maladie (242). Ces anomalies sont à l'origine de la diminution de la masse osseuse confirmée et quantifiée par l'absorptiométrie biphotonique (243). Le régime sans gluten améliore considérablement la densité osseuse des patients, essentiellement durant la première année (244). Parfois la normalisation complète n'est pas encore obtenue après un an de traitement diététique, surtout en cas de diagnostic tardif (245, 246, 247). L'ostéopénie peut aller jusqu'au rachitisme parentiel (assez fréquent chez les enfants asiatiques, rare parmi les caucasiens) et à l'ostéoporose de l'adulte. Son origine est multifactorielle : malabsorption du calcium et de la vitamine D, malnutrition, diminution d'activité, hyperparathyroïdisme. Il n'y a apparemment pas de parallélisme entre le degré d'ostéopénie et la survenue de fractures. Les fractures des os longs (extrémité inférieure du radius surtout), qui peuvent être un mode de révélation d'une maladie coeliaque ancienne (90, 248), touchent environ un quart des patients non connus ou mal traités,

alors que leur fréquence rejoint celle de la population générale sous régime sans gluten bien conduit. Le meilleur traitement préventif de ces fractures pathologiques est préventif sous la forme d'un diagnostic et d'un traitement précoce de la MC (244).

Sur le plan biologique, le rachitisme se manifeste par une hypo ou une normocalcémie, une hypophosphorémie et surtout une augmentation importante des phosphatases alcalines.

**Carence en fer** : c'est l'anomalie biologique le plus fréquente dans la MC, présente dans plus de la moitié des cas au moment du diagnostic. Le mécanisme principal est la malabsorption. Elle est rarement très profonde. Elle est plus souvent microcytaire liée à l'hyposidérémie (1). Elle est exceptionnellement macrocytaire, conséquence de la carence en folates (1). Sur le plan clinique l'anémie est souvent peu parlante du fait de sa chronicité, se résumant à une pâleur cutanéo-muqueuse. Elle ne répond souvent que partiellement au traitement martial per os.

**Carence en acide folique** : assez fréquente au moment du diagnostic (60 à 65%), elle peut être la cause d'une anémie à volume globulaire moyen conservé par double population érythrocytaire. Dans le cadre de la MC, elle ne donne pas en revanche d'anémie mégaloblastique (114).

**Autres carences** : les anomalies classiques de la crase sanguine sont caractérisées par un abaissement des taux plasmatiques des facteurs de la coagulation dont la synthèse est dépendante de la vitamine K notées dans 10 à 40% des cas (1). Rarement symptomatique, elles sont corrigées en 24-48 heures par une injection IM de vitamine K.

La carence en vitamine B12, bien décrite chez l'adulte, est exceptionnelle chez le petit enfant sans doute à cause des stocks qu'il possède à la naissance, et ne s'observe, rarement, que chez l'adolescent (1).

La carence en Zinc, responsable de l'anorexie par l'émoussement du goût qu'elle entraîne.

Les carences en magnésium pouvant être à l'origine de signes de tétanie rebelle à la calcithérapie.

Les carences en cuivre, associées à une neutropénie.

La carence en vitamine B6 comme l'indiquent les anomalies du métabolisme du tryptophane que présentent ces malades.

## **2- Pathologies associées :**

Il est actuellement reconnu que la maladie coeliaque survient avec une plus grande prévalence (2-10%) en association avec certaines affections : des pathologies auto-immunes (en particulier le diabète de type 1), le syndrome de Down, le syndrome de Turner et autres (249, 250). Il n'est pas encore clair si ces maladies surviennent sur une base génétique commune avec la MC ou bien si l'une prédispose à l'autre (251). Dans la plupart des cas, il s'agit d'affections qui ont en commun avec la MC leur haplotype HLA ou à l'origine desquelles existe ou est suspectée une anomalie immunitaire (1). La majorité de ces associations a été décrite chez l'adulte mais elles existent aussi chez l'enfant, leur rareté explique que peu d'études leur aient été consacrées (1).

### **2-1 Maladies auto-immunes :**

Il a été clairement prouvé que le risque de maladie auto-immune est augmenté chez les patients atteints de maladie coeliaque. Il existe des divergences entre les auteurs sur la relation entre l'exposition au gluten et sa durée et entre l'apparition des pathologies auto-immunes. Certains ont démontré que le diagnostic et le traitement précoce de la MC ne protègent pas de ces pathologies associées (252) et que ce risque est indépendant de l'exposition au gluten (253). D'autres, par contre, ont trouvé dans leurs séries que la prévalence des pathologies auto-immunes est d'autant plus élevée que le diagnostic de la MC se fait tardivement (254). Par ailleurs, le rôle préventif du RSG n'est pas bien démontré (252, 253, 254).

Les maladies auto-immunes associées à la maladie coeliaque peuvent être des endocrinopathies, parfois multiples (diabète de type 1, thyroïdites auto-immunes, maladie d'Addison...) (119, 255), des atteintes cutanéo-muqueuses (dermatite herpétiforme, alopecie en plaques, vitiligo, psoriasis, stomatite aphteuse récurrente...), des connectivites (syndrome de Gougerot-sjögren, sclérodermie, lupus érythémateux disséminé...), des maladies digestives (gastrite atrophique, maladies inflammatoires intestinales, hépatite chronique active, cirrhose biliaire primitive, cholangite sclérosante primitive...), des atteintes rénales (néphropathie à dépôts d'IgA), hématologiques (anémie hémolytique, purpura thrombopénique, neutropénie),

articulaires (arthrite chronique juvénile), respiratoires (sarcoïdose) ou oculaires (iridocyclite auto-immune) (117, 123, 242, 248, 254, 256, 257, 258, 259, 260). L'association triple la plus fréquente est maladie coeliaque – thyroïdite auto-immune – diabète de type 1 (255).

**2-1-1 La dermatite herpétiforme :**

La dermatite herpétiforme est considérée comme une pathologie auto-immune (254) ou comme une forme clinique de la MC (253). C'est une dermatite à dépôts d'Immunoglobulines A (IgA), beaucoup plus rare que la maladie coeliaque, plus fréquemment des adolescents et des hommes entre 20 et 30 ans, mais toujours associée aux mêmes lésions digestives, quoiqu'en général beaucoup moins sévères. La plupart des patients présentant cette pathologie cutanée n'a pas de symptômes digestifs, et seuls 14 à 20 % d'entre eux ont des anomalies biologiques liées à une malabsorption (171).

Certains auteurs ne considèrent d'ailleurs pas la dermatite herpétiforme comme une complication de la maladie coeliaque, mais plutôt comme une autre forme d'intolérance au gluten, à tropisme cutané :une « maladie coeliaque cutanée ».

Elle reste néanmoins déclenchée par un contact digestif avec le gluten et garde les mêmes complications évolutives que la maladie coeliaque, et en particulier lymphomateuses digestives.

Cliniquement, elle se présente comme une éruption vésiculeuse prurigineuse, souvent précédée huit à douze heures avant de sensations de brûlures. L'éruption prédomine au niveau de la face d'extension des membres, le dos, la face et le cuir chevelu. Les éléments sont en nombre très variable (quelques-uns à plusieurs centaines), et ont en général une distribution symétrique ; ils cicatrisent en une dizaine de jours (171).

Le diagnostic de certitude est, comme pour la maladie coeliaque, histologique : étude en immunofluorescence directe des biopsies de peau sur les vésicules et en peau saine retrouvant des dépôts d'IgA (261). On divise la dermatite herpétiforme en deux sous-groupes. Le premier sous-groupe concerne environ 10% des patients : il ne s'accompagne pas d'entéropathie et se manifeste à la biopsie de peau par des dépôts linéaires. Le traitement consiste en

l'administration orale de dapsoné qui est spectaculairement efficace sur le prurit et les vésicules. Le deuxième groupe, largement dominant, est celui de l'entéropathie dépendante du gluten. Sur le prélèvement cutané on observe des dépôts granulaires le long de la membrane basale. Alors que les patients sont en général peu symptomatiques sur le plan digestif, les lésions histologiques de l'intestin grêle sont identiques à celles de la MC, à ceci près qu'elles sont moins sévères et plus discontinues le long de la muqueuse. Sur le plan génétique, la plupart de ces patients sont HLA B8 et DR3, renforçant l'hypothèse d'un lien génétique entre les deux maladies dépendants du gluten que sont la dermatite herpétiforme et la MC (261). Le régime sans gluten est absolument indispensable car le traitement médicamenteux fait disparaître les lésions cutanées mais ne traite pas l'entéropathie (114). Le traitement diététique permet généralement de réduire les doses de Dapsone voire de l'arrêter.

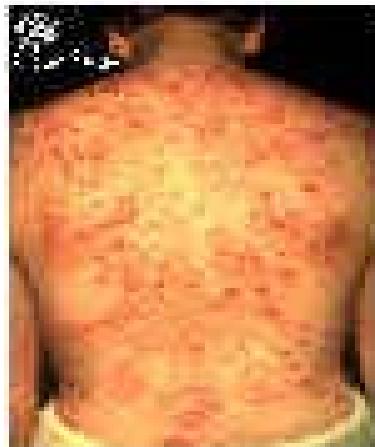
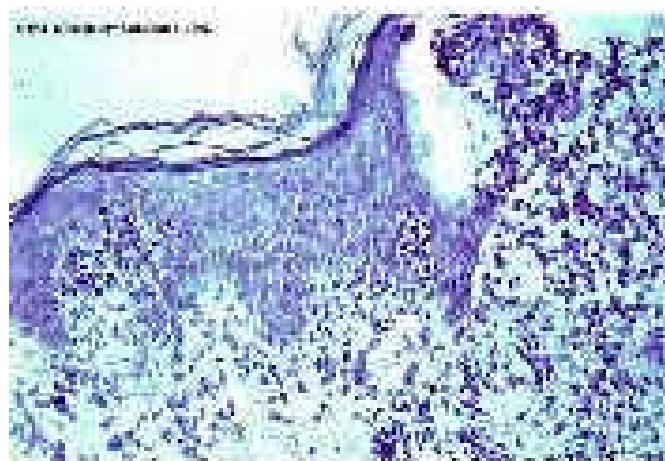


Figure 15 : Lésions cutanées de dermatite herpétiforme :  
éruption vésiculaire, constituée d'éléments en nombre variable,  
en général à distribution symétrique.



**Figure 16 : Lésions macroscopiques de dermatite herpétiforme**



**Figure 17 : Lame de dermatite herpétiforme à faible grossissement**

Sur le site «Dermatology On Line» du département de dermatologie de la Friedrich-Alexander-University Erlangen-Nuremberg, à Erlangen, en Allemagne / site «GastroLab»/ Sur le site de l'université de l'Iowa.

**2-1-2 Le diabète de type 1 :**

L'association entre la MC et le diabète de type 1 a été étudiée depuis environ 50 ans. Plusieurs études à travers le monde ont démontré la prévalence augmentée de la MC chez les enfants, adolescents et adultes en association avec le diabète de type 1(262). Les estimations de fréquence varient de 2 à 11% (255, 263, 264, 265). Le diagnostic de la MC peut être fait avant, au même temps ou plusieurs années après le diagnostic du DT1 (266). Les deux maladies sont des pathologies auto-immunes résultant de l'interaction complexe entre des facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux (251). On ne sait pas encore le lien qui associe ces deux pathologies : s'agit il d'une base génétique commune ou bien si l'une des deux prédispose à l'autre. Actuellement, c'est la première hypothèse qui semble la plus vraisemblable et acceptée par la plupart, la relation entre ces deux pathologies étant expliquée par la présence d'un mécanisme génétique commun du système HLA , lié aux antigènes HLA DR3-DQ2 (264).

La majorité de ces patients diabétiques présentent la forme silencieuse ou infraclinique de la MC (266), et seulement 10% sont identifiés à travers des symptômes classiques (267).

Alors qu'il n'existe aucun doute sur la grande prévalence de la MC chez les patients diabétiques de type 1, il persiste cependant un débat sur le programme adéquat de dépistage et les tests sérologiques devant être institués afin de détecter les formes silencieuses ou infracliniques fréquentes (268, 269). Récemment, the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, en analysant la littérature publiée entre 1966 et 2003, a établi un nouveau consensus et a recommandé l'utilisation des anticorps anti-tTG humains comme étant le test de choix dans le dépistage de la MC au sein des groupes à risque (270). Certains auteurs recommandent un test sérologique au moment du diagnostic du DT1 puis annuellement ou tous les deux ans si le test est négatif (251).

L'amélioration du contrôle glycémique et la réduction des épisodes d'hypoglycémie ont été observées chez ces patients après exclusion du gluten de l'alimentation (265). Le déséquilibre glycémique retrouvé chez ces patients, notamment avant l'instauration du RSG, est lié entre autres à la malabsorption responsable de la diminution de la consommation d'insuline.

Un dépistage régulier de la MC semble justifié non seulement chez les diabétiques de type 1 mais aussi chez leurs parents au premier degré (264).

**2-1-3 Les thyroïdites auto-immunes :**

Parmi les patients suivis pour thyroïdite auto-immune, la prévalence de la MC est 3,3 à 4,8 fois plus importante que dans la population générale (271, 272). Il a été démontré que plusieurs patients coeliaques sont enclins à une dysfonction thyroïdienne auto-immune (273, 274). Cette association est probablement liée à une base génétique commune (HLA-DQ2 et HLA-DQ8) (275).

Dans la littérature, il existe quelques études avec différents résultats. Ravaglia et al (276) ont rapporté que uniquement les patients âgés de plus de 65 ans ayant une thyroïdite auto-immune avaient un risque élevé de MC. Sefa Guliter et al (275) ont trouvé que ce risque est plus élevé chez les patients âgés de moins de 66 ans. En revanche, une étude récente en Italie, la prévalence de la MC était de 0% chez les patients ayant une thyroïdite auto-immune (276). Les différences raciales et géographiques peuvent expliquer ces différents résultats.

Larizza et al (277) ont réalisé un dépistage de la MC chez 90 enfants et adolescents porteurs de thyroïdopathies auto-immunes, parfois associées à d'autres maladies auto-immunes (alopécie en plaques, vitiligo, arthrite chronique juvénile...). L'intolérance au gluten était l'association auto-immune la plus fréquente avec une prévalence de 8%, largement supérieure à celle de la population générale pédiatrique ou des diabétiques de type 1. L'association thyroïdopathie auto-immune - maladie coeliaque concernait plus souvent la thyroïdite d'Hashimoto (21%) que la maladie de Basedow (4,5%). La présence des autres maladies auto-immunes était plus fréquente chez les sujets affectés à la fois d'une thyroïdite auto-immune et d'une MC que chez ceux qui n'avaient qu'une thyroïdopathie (28,5% contre 13%). Le régime sans gluten n'améliorait pas la fonction thyroïdienne, sauf chez un patient qui a pu interrompre son traitement par L-Thyroxine.

Le dépistage de la maladie coeliaque est justifié chez les enfants porteurs d'une thyroïdopathie auto-immune, afin de limiter la durée d'exposition au gluten qui pourrait favoriser ou aggraver les autres pathologies auto-immunes (278).

**2-1-4 Stomatite aphteuse buccale récurrente:**

Il s'agit d'une entité particulièrement intéressante. Elle peut rentrer dans le cadre d'une véritable maladie coeliaque, apparaissant parfois avant tout autre symptôme, généralement au cours de la deuxième décennie de la vie. Parfois elle s'améliore sous régime sans gluten, mais on ne trouve aucune lésion de la muqueuse du grêle : on la considère alors comme une maladie dépendante du gluten distincte de la maladie coeliaque, comme la dermatite herpétiforme (261). Dans une étude finlandaise publiée en 1998, Jokinen et coll. ont trouvé une prévalence de la maladie coeliaque au moins 15 fois plus élevée parmi les patients souffrant d'aphtes récidivants que dans la population générale (4,9% contre 0,3%) (279).

**2-2 Déficit en IgA :**

Le déficit en immunoglobulines A (IgA) est d'une prévalence 10 à 15 fois plus élevée chez les patients atteints de MC que dans la population générale, avec une fréquence approximative de 2% (93, 123, 148, 251, 280, 281, 282, 283). Pour cette raison, les malades ayant un déficit en IgA doivent être considérés comme un groupe à risque de présenter une MC. Cette maladie peut être asymptomatique ou se compliquer d'infections à répétition, d'allergies ou d'affections auto-immunes (284). Cataldo et coll. (280, 281, 285) ont rapporté que la présentation clinique chez les patients coeliaques ayant un déficit sélectif en IgA est différente des formes cliniques observées chez ceux ayant des taux normaux de ce type d'immunoglobulines, en démontrant une incidence plus importante des formes silencieuses. La fréquence de ces formes silencieuses est à l'origine du retard diagnostique et donc thérapeutique, ce qui implique l'utilisation de tests sérologiques efficaces pour le diagnostic de la MC chez ce type de patients. L'existence d'un déficit en IgA est à l'origine de faux séronégatifs vu que les méthodes sérologiques répandues actuellement utilisent surtout des anticorps de type IgA (284). Il est donc recommandé d'utiliser les isotypes IgG des anticorps EMA, AGA et ATG (284). Différents études

---

optent pour l'utilisation des anticorps EMA type IgG devant leur sensibilité et spécificité supérieures (95, 280, 281, 285, 286). La biopsie intestinale reste nécessaire pour confirmer le diagnostic et indiquer un RSG à vie (266). Le traitement diététique constitue un moyen préventif quant à l'apparition de différentes complications en particulier les tumeurs digestives fréquentes chez les patients coeliaques déficients en IgA (148).

### **2-3 Anomalies chromosomiques :**

#### **2-3-1 la trisomie 21 (syndrome de Down) :**

La MC est si fréquemment retrouvée chez les patients trisomiques que son dépistage est indispensable. La prévalence de la MC chez les patients trisomiques peut atteindre 4,6 à 16% (287, 288, 289, 290). Malheureusement, cette maladie peut être complètement asymptomatique chez ces patients, ou survenir avec des symptômes habituellement associés au syndrome de Down. Le retard de croissance staturo- pondéral ne doit être pris en compte comme critère de dépistage de MC chez ces patients (291). Même en présence de symptômes évocateurs, un retard diagnostique de 3,8 ans en moyenne a été rapporté entre le début des symptômes et le diagnostic de la MC (287).

Le mécanisme reliant la MC et la trisomie 21 demeure largement inconnu. Aucun loci génétique de susceptibilité de MC n'a été retrouvé au niveau du chromosome 21(292, 293). Il semblerait que ceci est du au grand polymorphisme des gênes de susceptibilité sur le chromosome 21 et à la présence au niveau de ce chromosome d'un gène de régulation auto-immune (AIRE) (294).

A cause de leur retard mental, la réalisation de la biopsie intestinale chez les patients trisomiques peut être très difficile, en particulier la technique perorale utilisant les capsules (295).

Le suivi des enfants porteurs d'une trisomie 21 doit comporter un dosage régulier systématique des auto-anticorps anti-gliadine (AGA) et anti-endomysium, même en l'absence de signes digestifs. Il y a un nombre non négligeable de faux positifs pour les AGA parmi les trisomiques 21 (surtout les IgG) : le meilleur critère de sélection est donc la positivité des anti-endomysium chez les enfants de plus de deux ans sans déficit en IgA.

---

S'il faut dépister la MC chez tous les trisomiques 21, et si un seul test à l'âge de 24 mois est suffisant (recommandations du Down's Syndrome Medical Interest Group) demeurent sujets de controverse (296). Cependant, devant l'accroissement de la prévalence de la MC en cas de syndrome de Down, il serait temps de trouver un consensus sur la nécessité du dépistage systématique chez tous les patients trisomiques (291). Ceci est particulièrement important dans ce groupe de patients à haut risque de cancer, puisque le régime sans gluten prévient l'apparition des lymphomes intestinaux en cas de MC.

#### **2-3-2 Syndrome de Turner :**

Il existe une association significative entre le syndrome de Turner et la MC (123), avec une prévalence estimée à 5 et 8% selon certaines séries (297, 298). La MC peut être en cause de retard de croissance staturale ne répondant pas à l'hormone de croissance dans la population des filles porteuses d'un syndrome de Turner. Il est donc recommandé de dépister la MC par la recherche d'auto-anticorps spécifiques avant la mise en œuvre de ce traitement, pour ne pas compromettre le gain potentiel au niveau de la taille définitive.

#### **2-4 Troubles neuropsychiatriques :**

Plusieurs manifestations neurologiques peuvent être associées à la MC, tels que l'ataxie, la neuropathie périphérique, la myélopathie, la myopathie et la démence (118, 299). La prévalence de la MC chez ces patients varie selon les études de 0,4 (98, 118) jusqu'à 16% (299). La forme silencieuse de la maladie est habituelle dans ce groupe de patients (299), les cas originaux ont des formes sévères de MC. Les causes des troubles neurologiques chez les patients coeliaques ont longtemps été attachées aux carences vitaminiques (B12, E, D, Acide folique, Pyridoxine) secondaires à la malabsorption. Cependant, la supplémentation en vitamines améliore rarement le déficit neurologique (300). Une nouvelle hypothèse suggère l'implication d'un processus auto-immun via des auto-anticorps neurotoxiques (299). On pense que l'anticorps AGA est directement lié au processus neuropathologique. Mais si les auto-anticorps sont directement ou indirectement liés à ce processus, pourquoi le RSG n'apporte pas d'amélioration de la dysfonction neurologique ? (299) Deux explications ont été avancées, la

---

première est le caractère non régénératif des cellules neurologiques endommagées (ex : cellules de purkinje). L'autre est la mauvaise adhérence au RSG, particulièrement difficile à suivre chez les patients ne présentant pas de signes digestifs (301). Même en l'absence d'amélioration neurologique, le traitement diététique garde toute son importance, en particulier pour la prévention des lymphomes intestinaux. Le dépistage de la MC, utilisant notamment les AGA, doit être un examen de routine chez tout patient présentant un trouble neurologique d'origine inconnue (299).

Les manifestations neurologiques de l'intolérance au gluten touchent préférentiellement les adolescents et les adultes, en pédiatrie la relation entre symptômes neurologiques mal étiquetés et MC est beaucoup moins évidente (302). Une association significative a cependant été démontrée par plusieurs auteurs entre la MC et l'épilepsie de l'enfant et de l'adolescent, en particulier dans une forme comportant des calcifications occipitales bilatérales. Les crises convulsives peuvent être de tout type (partielles complexes, généralisées tonico-cloniques, à type d'absence...) et résistent souvent au traitement médicamenteux. Le RSG peut améliorer ces crises, probablement par une meilleure absorption des traitements anticonvulsivants (303). Ainsi, face à une épilepsie pharmaco-résistante et/ou avec calcifications cérébrales il faut avoir à l'esprit l'éventualité d'une MC.

Concernant les manifestations psychiatriques, on trouve, au-delà des troubles de l'humeur très souvent constatés chez les enfants coeliaques (irritabilité, tristesse, apathie...), une fréquence accrue de MC chez les jeunes patients présentant des symptômes psychiatriques comme une dépression névrotique, une psychose ou un autisme (304). Les troubles psychiatriques peuvent être les seuls symptômes présents au moment du diagnostic (113, 117).

## **2-5 Maladies respiratoires :**

### **2-5-1 Mucoviscidose :**

Certaines publications rapportent des cas d'association entre MC et mucoviscidose (101). Un test de la sueur doit être pratiqué de manière systématique au moment du diagnostic de MC, tout comme une biopsie duodénale est indiquée en cas de malabsorption rebelle à l'opothérapie pancréatique chez un enfant atteint de mucoviscidose (114).

---

**2-5-2 Maladie du poumon d'éleveur d'oiseaux :**

Plusieurs publications font état d'une augmentation d'incidence de cette pathologie pulmonaire avec la maladie coeliaque mais la relation entre ces deux maladies est controversée (305).

**2-5-3 Autres :**

Quelques cas d'association ont été rapportés avec d'autres respiratoires comme l'asthme, la sarcoïdose ou l'alvélolite chronique fibrosante. Ces associations sont encore mal connues (101).

**2-6 Allergies :**

**2-6-1 Atopie :**

La dermatite atopique, déjà fréquente dans la population générale, le serait encore plus parmi les enfants coeliaques, avec une fréquence dépassant 3% dans certaines séries (123). Cependant, les études à ce sujet sont contradictoires et cette association n'est pas reconnue universellement comme significative (101).

**2-6-2 Allergies alimentaires :**

L'allergie aux protéines du lait de vache, en particulier, peut être un diagnostic différentiel de l'intolérance au gluten alimentaire mais elle peut aussi lui être associée (117). Cette allergie touche beaucoup d'enfants coeliaques mais elle régresse avec le temps, ce qui n'est pas le cas de la MC (101).

**VIII. Traitement :**

Depuis qu'on a démontré dans les années 50 l'implication du gluten dans la pathogénie de la MC, l'exclusion de cette protéine de l'alimentation constitue la base du traitement de la maladie (1).

Le régime sans gluten consiste à éliminer de l'alimentation toutes les céréales contenant du gluten, les sous-produits de ces céréales et les produits fabriqués à partir de ces sous produits.

## 1. Le régime sans gluten :

– L'alimentation sans gluten est le seul traitement efficace et ne comporte aucun effet secondaire. De plus, tout porte à croire que les personnes coeliaques qui suivent le régime sans gluten de façon stricte sont épargnées des complications associées à cette maladie.

– Les céréales contenant du gluten sont le Blé (incluant kamut et épeautre : variétés de blé), le Seigle, l'Avoine, l'Orge et le Triticale (hybride du seigle et du blé).

– Le gluten est une protéine contenue dans le grain de ces céréales. Il est formé de deux parties distinctes, la gliadine et la gluténine. La gliadine est la partie toxique pour les gens atteints de la maladie coeliaque. La gluténine est considérée comme étant inoffensive, mais comme elle est toujours accompagnée de la gliadine, elle est éliminée d'emblée.

– La gliadine est la prolamine retrouvée dans le blé. Les autres céréales toxiques pour les personnes coeliaques sont cependant constituées de prolamines de composition semblable, donc provoquant les mêmes réactions physiopathologiques. La sécaline est le nom donné à la prolamine du seigle, l'hordéine est la prolamine de l'orge. Toutes ces prolamines sont toxiques pour les personnes coeliaques. L'avoine n'est pas toxique chez >95% des patients avec une Maladie coeliaque ou une dermatite herpétiforme, mais il subsiste un petit groupe (< 5%) pour qui il ne faut pas consommer d'avoine.

– Le gluten donne la texture et la structure aux produits de boulangerie et autres produits dans lesquels il est utilisé. En cours de cuisson, il s'étire pour former un réseau qui emprisonne le gaz carbonique et donne du volume à la pâte. Les personnes coeliaques doivent donc s'habituer à des produits qui ont une texture différente. Il existe toutefois plusieurs techniques pour arriver à conférer volume et structure à un produit sans gluten et d'excellents produits sans gluten sont disponibles sur le marché.

– En pratique, s'alimenter sans gluten demande des changements majeurs dans le mode de vie et les habitudes alimentaires des personnes qui ont à le faire.

– Des conseils diététiques spécialisés sont donc essentiels pour que le régime sans gluten soit bien compris et suivi le plus rigoureusement possible (306).

Un régime sans gluten exclu :

- Les céréales, sources de gluten (prolamines toxiques) ;
- Les aliments et les boissons préparés à partir de ces céréales ;
- Les aliments cuisinés avec ces céréales ;
- Les aliments transformés qui contiennent du gluten sous de nombreuses appellations
- Les aliments qui contiennent du gluten sans qu'il soit possible de le déceler.

Ce qui implique :

- La plupart des produits de boulangerie (pain, brioches, bagels, croissants...)
- Les pâtisseries (gâteaux, tartes, pâtisseries françaises, beignets...)
- Les pâtes alimentaires (spaghetti, macaroni...)
- Les biscuits (secs, sandwich, au chocolat, graham...)
- La plupart des céréales à déjeuner (Blé filamenté, All Bran, gruau...)
- La plupart des céréales pour nourrissons
- La plupart des craquelins (Ritz, biscuits soda, Bretons...)
- Toutes les bières, les cafés de céréales, le Postum...
- Le seitan (aliment végétarien, très riche en gluten)
- Les viandes et les poissons enfarinés ou panés
- Les pains de viande et de poissons (chapelure)
- Les sauces, les soupes et les desserts liés avec de la farine de blé (béchamel, fond de viande ou de volaille, crème pâtissière, crème de champignons ...)
- Les aliments enrobés de pâte à frire (oignons, poulet, beignets ...).
- De plus, le gluten se dissimule très souvent dans la plupart des charcuteries, des pâtés de foie et de campagne, des cretons, des saucisses, dans les sauces de toutes sortes (sauce soya, tamari, etc.) et dans la plupart des bases de soupes, dans les soupes en conserve et en sachet, dans le sucre à glacer, la poudre d'ail et autres poudres de ce genre, dans certains mélanges d'épices et certains assaisonnements, dans certains poivres moulus, etc.
- Pour éviter le gluten il faut aussi apprendre à lire les étiquettes pour déceler :
  - Les expressions qui indiquent la présence de gluten ;

- Les expressions qui indiquent la présence possible de gluten.
- Toutefois plusieurs aliments peuvent être consommés par des personnes coeliaques. Le riz et le maïs, la pomme de terre, les légumineuses (haricots et pois secs, lentilles...) sont des céréales et des féculents qui ne contiennent pas de gluten. Les fruits, les légumes, la viande, le poisson, la volaille, le gibier, les oeufs, les noix, les amandes et les graines et le lait sont des aliments naturellement sans gluten. La majorité des produits sans gluten sont fabriqués à partir de farines de riz, de maïs, de pomme de terre, de soya, de tapioca. D'autres farines et féculles plus exotiques sont naturellement sans gluten.

❖ Efficacité du RSG :

L'efficacité et le suivi du régime sans gluten sont appréciés par l'amélioration clinique et biologique après un à trois mois de régime et par la régression des anomalies histologiques et la négativation des anticorps spécifiques après 12 mois de régime (171).

L'effet du RSG est le plus souvent spectaculaire (1) : les troubles du comportement puis l'appétit se corrigent les premiers en quelques jours ; les selles se normalisent en quelques jours à 2-3 semaines. La reprise pondérale est constante dans les 2 premiers mois ; l'enfant retrouve sa taille antérieure 1 à 2 ans après le début du régime. La muqueuse intestinale, jamais tout à fait normale après 6 mois, l'est souvent après 1 an de régime.

En cas de forme suraiguë ou de diagnostic très retardé par rapport au début des troubles, l'amélioration clinique peut être plus lente (101).

Un contrôle de la reminéralisation osseuse par ostéodensitométrie après plus d'un an de régime sans gluten est souhaitable s'il existait une ostéopénie sévère lors du diagnostic (171).

❖ Durée du RSG :

Le RSG doit être préconisé à vie, en particulier chez l'adulte, car il prévient en partie le risque de complications lymphomateuses et osseuses (172). Cependant chez l'enfant, une fois la guérison obtenue, la décision de le laisser au RSG à vie peut se discuter (1).

Pour la plupart des auteurs, le RSG doit impérativement être poursuivi pendant toute la vie. Les arguments avancés sont la permanence de l'intolérance à la gliadine responsable d'une mortalité plus élevée chez les coeliaques adultes par rapport à la population générale et l'existence de complications particulières (ostéoporose, anémie ferriprive, petite taille définitive, épilepsie, stérilité) (92, 129, 256, 307, 308, 309). Ceci implique la nécessité de limiter les indications du test de réintroduction du gluten aux cas où le diagnostic est incertain, c'est-à-dire en cas de forme atypique et chez les enfants de moins de 24 mois (nombreux diagnostics différentiels).

Seule une petite partie des enfants ne rechutera pas après le test de réintroduction à plus ou moins long terme. Chez les autres, le retour au RSG serait extrêmement difficile après une période plus ou moins prolongée de régime standard en raison des plus grandes qualités organoleptiques des aliments contenant du gluten. C'est pourquoi, plutôt que de réintroduire un régime standard, on préfèrera ajouter des quantités croissantes de poudre de gluten au régime suivi antérieurement (259, 310).

Certains auteurs préconisent un test de réintroduction systématique afin de repérer le petit pourcentage (5 à 10%) des patients devenus tolérants au gluten (128).

L'absence de grandes études randomisées prouvant l'innocuité à long terme de la consommation de gluten chez les coeliaques devenus tolérants ne semble pas permettre actuellement de leur proposer l'interruption du RSG (129).

#### ❖ Résistance au RSG :

La "résistance" d'une maladie cœliaque au régime sans gluten nécessite une analyse rigoureuse car elle doit faire redouter certaines complications graves de la maladie. L'échec du régime sans gluten impose d'abord et avant tout la réévaluation du diagnostic initial de maladie cœliaque, la recherche d'une infection associée en particulier une parasitose et l'efficacité du traitement adjuvant. En cas de doute diagnostique, on peut rechercher le phénotype HLA DQ2 qui est présent chez plus de 90 % des malades. Lorsque le diagnostic initial de maladie cœliaque est confirmé, la principale cause de mauvaise réponse au régime sans gluten est une observance

incorrecte de celui-ci.

Une analyse par une diététicienne avertie et le dosage sérique d'anticorps anti-endomysium ou anti-gliadine ou anti-transglutaminase doivent être réalisés. La positivité de celle-ci doit faire suspecter un mauvais suivi du régime. Si la diarrhée persiste, mais qu'il existe une régression de l'atrophie villositaire, il faut rechercher une cause associée à la diarrhée et en particulier une colite microscopique (colite collagène ou colite lymphocytaire fréquemment associées) mais qui n'est pas toujours améliorée par le régime sans gluten et qui peut bénéficier d'un traitement propre.

Finalement, après avoir exclu une mauvaise observance du régime, une résistance primitive ou secondaire au régime sans gluten doit faire suspecter un lymphome intestinal ou une sprue réfractaire (maladie cœliaque résistante au régime sans gluten).

Le risque de lymphome semble particulièrement favorisé par la mauvaise observance du régime sans gluten. Son diagnostic nécessite la réalisation d'examens endoscopiques invasifs (entéroscopie poussée et scanner abdominal). Dans certains cas, le diagnostic histologique n'est obtenu que par l'intermédiaire d'une laparotomie.

A l'âge adulte, la sprue réfractaire est une entité récemment décrite qui correspond à une forme de passage entre maladie cœliaque et lymphome invasif. Son diagnostic peut être obtenu par la mise en évidence sur les prélèvements intestinaux d'une population clonale de lymphocytes intra-épithéliaux de phénotype anormal.

Enfin, un petit nombre de malades atteints de maladie cœliaque peuvent développer un adénocarcinome du grêle, un carcinome épidermoïde du pharynx, de l'œsophage ou un cancer du testicule.

❖ Tolérance du RSG :

La qualité de vie des enfants et adolescents coeliaques traités a fait l'objet de quelques études dont la plus récente est celle publiée en 2001 par kolsteren et coll. (311). La proportion des enfants estimant avoir une qualité de vie satisfaisante était identique à celle de la population

témoin. Le score était un peu plus bas chez les adolescents. Chez les parents, l'évaluation du score de qualité de vie rejoignait globalement celle de leurs enfants.

Deux risques mineurs existent avec le RSG : un léger déséquilibre de la répartition des nutriments et une prise de poids excessive. Cette surcharge pondérale est induite par l'amélioration de l'état générale et par l'augmentation de l'appétit consécutive à l'accélération rapide de la croissance (245). On assiste parfois à la phase initiale du RSG à une constipation due à la diminution des fibres alimentaires (309).

❖ Observance du RSG :

En théorie, le régime sans gluten paraît simple, mais, en pratique, son application est très difficile dans la mesure où le gluten est présent dans de nombreux aliments ou produits alimentaires du commerce, sous des formes diverses. Ce régime est contraignant, difficile à suivre en collectivité ou au restaurant.

Plusieurs études ont étudié la compliance au RSG avec des résultats variables. En effet, le pourcentage des enfants adhérents strictement à leur traitement diététique peut varier de 32 à 95% selon les séries (306, 312, 313).

Il existe une combinaison de facteurs contribuant à la mauvaise observance du RSG : une durée de traitement longue, un diagnostic tardif, un milieu culturellement et économiquement défavorisé, la période de l'adolescence ou les formes peu symptomatiques et silencieuses. Dans ces dernières, l'absence d'amélioration évidente de l'état de santé sous régime entrave considérablement l'observance (128). Les populations méditerranéennes ont également plus de difficultés à appliquer le RSG que d'autres en raison de la place prépondérante occupée par le blé dans l'alimentation (pain, pâtes, pizza, couscous...). Cette difficulté est majorée notamment dans les pays en voie de développement par la faible disponibilité des produits sans gluten sur le marché et leur coût excessif.

Il a été démontré qu'une bonne information et éducation des enfants et leurs parents, ainsi qu'une meilleur disponibilité des aliments sans gluten à bon prix peuvent améliorer la compliance au RSG (306, 314). Un accompagnement et soutien psychologique jouent un rôle

important dans le suivi à long terme du traitement diététique. Pour ce faire l'adhésion à des associations spécialisées serait souhaitable (171). Ce type d'association manque encore dans notre pays comme dans la plupart des pays en voie de développement où davantage d'efforts devraient être fournis dans ce sens. La législation visant à identifier les produits cachant le gluten doit être améliorée (313).

## **2. Autres mesures thérapeutiques :**

Certains patients peuvent avoir besoin d'une hospitalisation, de recevoir des fluides et des électrolytes, une alimentation intraveineuse (3, 114). C'est le cas de la crise coeliaque, décompensation suraiguë avec déshydratation majeure par vomissements et diarrhée profuse, de moins en moins fréquente actuellement.

Une supplémentation vitaminique en fer, en folates, en calcium et en vitamine D est souvent nécessaire à la phase initiale du traitement (3).

Parfois chez l'enfant dénutri, la diarrhée chronique est aggravée par l'existence d'une insuffisance pancréatique exocrine (diminution de cholécystokinine et sécrétine). Une opothérapie transitoire peut alors aider à la résolution rapide de ce symptôme (101).

Chez le nourrisson déjà dénutri, il peut être bénéfique de substituer transitoirement le lait infantile standard par un hydrolysat sans protéines du lait de vache (101).

## **3. Perspectives de recherche :**

Avec l'identification d'épitopes suffisamment importants dans la gliadine, le gluten et les autres protéines similaires et avec le projet de développer un modèle animal de la Maladie coeliaque sur la souris, la recherche se concentre sur deux points : modifier ces protéines ou améliorer leur tolérance par l'organisme chez les patients atteints de MC ou susceptible de l'avoir. Entre temps, l'avoine (> 95% des cas), le maïs et le riz et des protéines de blé ou d'amidon industriellement purifiées peuvent être utilisées pour améliorer et étendre la base d'un régime sans gluten (3).

La communauté scientifique qui travaille sur la question de la Maladie coeliaque a établi des bases pour identifier les gènes de cette pathologie. De plus, des traitements alternatifs, non liés à un régime, pourront devenir rapidement disponibles maintenant qu'est faite l'identification des épitopes du gluten avec la destruction de ces épitopes par des protéases spécifiques et le blocage des HLA-DQ2 et HLA-DQ8 (3, 315, 316).

#### **4. Rôle protecteur de l'allaitement maternel : (317)**

Plusieurs publications ont étudié un éventuel rôle préventif de l'allaitement maternel contre la maladie coeliaque (280, 318, 319, 320, 321, 322, 323). Ces études ont suggéré que l'allaitement maternel pourrait offrir une protection contre le développement de la maladie (317).

L'allaitement pendant l'introduction du gluten, ainsi que sa durée prolongée étaient associés à un risque diminué de la maladie par rapport à la population témoin.

Le mécanisme par lequel le lait maternel protège contre le développement de la MC n'est pas clair. Il est possible que l'allaitement maternel prolongé limite la quantité du gluten reçu par l'enfant. Un autre mécanisme réside dans le fait que le lait maternel protège contre l'infection, en particulier, les gastro-entérites qui augmentent la perméabilité de la muqueuse intestinale, favorisant le passage du gluten à travers la lamina propria (324).

Juto et coll. ont suggéré deux autres mécanismes (325) : d'une part, les anticorps type IgA du lait maternel diminueraient la réponse immunitaire à l'ingestion du gluten par son agglutination à la surface de la muqueuse intestinale. D'autre part, la présence d'une action suppressive spécifique des lymphocytes T du lait maternel.

Cependant, il n'est pas clair si l'allaitement maternel procure une protection permanente contre le développement de la maladie coeliaque ou bien s'il retarde seulement l'apparition des premiers symptômes.

Des études à long terme sont requises afin de mieux élucider la relation entre l'allaitement maternel et l'entéropathie au gluten.

## **IX. Evolution et pronostic :**

La maladie coeliaque de l'enfant est actuellement une maladie bénigne ne mettant plus en jeu directement le pronostic vital. La « crise coeliaque » que réalisait l'exacerbation de ses symptômes et qui émaillait son évolution, ainsi que le marasme extrême auquel elle pouvait conduire, sont devenus exceptionnels (1).

Les autres complications de la maladie - osseuses, neurologiques, hématologiques, digestives- sont l'apanage de l'adulte. Il en est de même du risque de survenue d'une affection maligne. C'est néanmoins en fonction de ce risque que la décision de régime d'exclusion à vie est bien souvent prise.

Sous régime sans gluten, l'évolution chez l'enfant coeliaque est remarquable. En effet, les troubles du comportement se corrigent dans 2 à 3 jours, l'enfant sourit à nouveau puis retrouve son appétit et son entrain. Les selles se normalisent en quelques jours à quelques semaines. La reprise pondérale peut survenir dans les jours qui suivent l'exclusion du gluten ; parfois elle tarde un peu plus. L'enfant retrouve son poids idéal en 6 mois à 1 an. Le rattrapage statural est toujours retardé de 2 à 3 mois par rapport au rattrapage pondéral. C'est lorsque le déficit statural est majeur que le rattrapage peut être le plus spectaculaire, la vitesse de croissance pouvant dépasser 1cm/mois ; chez les enfants les plus âgés, elle est accrue alors par la puberté qui déclenche aussi le régime d'exclusion et qui peut alors se dérouler en quelques mois (1).

Les lésions histologiques s'effacent en quelques mois à quelques années. Les lésions épithéliales se réparent les premières en quelques jours, puis la cellularité du chorion et le nombre des lymphocytes intra-épithéliaux diminuent. Une atrophie villositaire partielle persiste habituellement après 2-3 mois d'exclusion du gluten. La muqueuse ne devient normale, ou presque, qu'après 1an environ. Deux voire trois ans sont parfois nécessaires à la guérison des lésions, exceptionnellement plus.

L'épreuve de rechute est réalisée chez l'enfant pour confirmer la toxicité du gluten et son caractère permanent. Elle permet aussi d'apprécier la tolérance clinique à la reprise du régime normal. Celle-ci varie beaucoup d'un enfant à l'autre témoignant de l'hétérogénéité évolutive de

la maladie. La rechute clinique peut être manifeste (signes digestifs, perte de poids...). Parfois, il n'existe aucun signe clinique laissant place à une malabsorption infraclinique ou seulement à des anomalies biologiques discrètes.

❖ **Evolution au long cours :**

Après la rechute clinique et/ou histologique, le RSG est institué à nouveau permettant la correction des troubles. Plusieurs études évaluant l'observance du traitement diététique, démontrent qu'une bonne partie des enfants fait des écarts significatifs au régime. Cette mauvaise compliance peut s'accompagner d'une atrophie villositaire bien supportée.

La taille finale des enfants coeliaques revus à l'âge adulte a été trouvée normale dans la majorité des cas (>80%) dans plusieurs études anciennes.

L'étude par absorptiométrie biphotonique de la masse osseuse, dans un groupe de jeunes adultes ayant été laissés au régime normal après une épreuve de rechute cliniquement et biologiquement bien tolérée, indique que près de la moitié ont une masse osseuse inférieure à la normale (326).

Il peut se développer au cours des années chez certains malades une tolérance partielle ou totale au gluten.

Chez l'enfant, l'évolution au long terme de la maladie se fait dans l'ensemble vers une tendance à une plus grande tolérance clinique au gluten dont témoigne la diminution des symptômes dans la majorité des cas avec l'âge, et qui pourrait être expliquée par une moindre longueur de grêle lésé.

Dans une partie notable des patients se développe une tolérance immunitaire que corrobore l'étude de la muqueuse de ces malades en immunohistochimie.

Les facteurs qui conduisent à cette tolérance chez certains malades restent obscurs, même s'il est probable que la modération des quantités de gluten ingérées dans les populations où elle a été observée la favorise.

❖ **Forme transitoire :**

Il s'agit du syndrome coeliaque, forme rare décrite essentiellement chez des enfants de moins de deux ans (Walker-Smith, 1988). Elle se présente comme une entéropathie marquée du grêle régressant intégralement sous RSG, puis guérissant définitivement après réintroduction du gluten. On peut classer le syndrome coeliaque, qui apparaît parfois au décours d'une banale gastro-entérite virale, dans le groupe des entéropathies alimentaires de l'enfance, comme l'intolérance aux protéines du lait de vache (101).

Pour affirmer le diagnostic de syndrome coeliaque la guérison doit être à la fois clinique, biologique et anatopathologique, 2 ans après la réintroduction du gluten alimentaire. Le suivi de ces patients doit être prolongé en raison de la possibilité de rechutes très tardives (plus de 14 ans). Le suivi au long cours permettra de distinguer un véritable syndrome coeliaque d'une forme de maladie coeliaque latente à rechute tardive.

La notion de syndrome coeliaque est encore débattue, certains auteurs affirmant que ce diagnostic correspond en fait à une rémission d'une véritable maladie coeliaque, qui récidivera à plus ou moins longue échéance (forme latente) (107, 129, 259). La période de latence peut dépasser une dizaine d'années et le suivi doit être poursuivi au long cours lorsque ce diagnostic est posé chez un enfant.

L'ensemble des constatations concernant l'hétérogénéité évolutive de la maladie et la découverte récente, grâce aux tests diagnostiques sérologiques, de la prévalence élevée dans la population générale de sa forme silencieuse, ont conduit il y a quelques années Anne Ferguson à regrouper ces formes dans l' « iceberg coeliaque », dont la maladie patente ne serait que le sommet émergé (327). On ignore pour l'instant les facteurs qui déterminent le passage d'une forme de la maladie à l'autre.

Certes la sensibilité au gluten peut varier dans le temps chez le même patient, cependant la plupart des études ont clairement démontré la persistance du risque de complications sérieuses à long terme. Ceci implique pour la plupart des auteurs de considérer l'intolérance au gluten comme permanente nécessitant un traitement diététique à vie afin de prévenir ce type de complications (307).

## CONCLUSION

Dans la région de Marrakech, la maladie coeliaque est une pathologie fréquente. La forme clinique classique est la plus rencontrée .Elle est dominée par sa symptomatologie digestive riche et un retard statural sévère.La dénutrition importante est l'apanage surtout du nourrisson .Ce tableau clinique conduit à la pratique d'une biopsie intestinale mettant en évidence les lésions histologiques caractéristiques.

Le retard diagnostique marqué, malgré la richesse du tableau clinique, pourrait être expliqué par plusieurs facteurs, notamment les parents et le corps médical.

Par ailleurs, la description classique ne représente plus qu'une partie des présentations actuelles dans les milieux favorisés. La mise au point et l'utilisation généralisée, depuis les années 1990, de tests sérologiques de plus en plus spécifiques et sensibles ont complètement transformé les conditions du diagnostic de la maladie cœliaque (MC) dont la forme active, symptomatique, n'est plus que le sommet émergé de l'iceberg qui la représente. Cliniquement, la maladie est soit évoquée devant des symptômes digestifs mineurs à l'âge habituel avec retentissement sur la croissance, soit dépistée dans la fratrie d'un cas index ou chez un enfant à risque (diabétique par exemple) à un âge plus avancé grâce à l'utilisation des anticorps anti-endomysium et antitransglutaminase tissulaire d'isotype IgA dont la sensibilité et la spécificité dépassent 90 %. Dans certains cas, le typage HLA apporte une aide au diagnostic en excluant un malade qui n'est ni DQ2 ni DQ8. L'« étalon or » du diagnostic demeure la biopsie intestinale qui le confirme en mettant en évidence l'atrophie villositaire de moins en moins souvent sévère, en particulier chez les malades dépistés. La confrontation des données cliniques, biologiques et histologiques est alors nécessaire pour affirmer la MC. Une fois le diagnostic établi, la maladie pourra être classée en MC active, silencieuse (sérologies positives et lésions histologiques isolées) ou latente (sérologies positives mais histologie normale) et l'attitude thérapeutique adaptée.

Le traitement de la maladie coeliaque repose sur un régime alimentaire excluant le gluten. Ce traitement doit être suivi à vie. Il permet de prévenir les complications à long terme. Son efficacité est remarquable chez l'enfant devant l'amélioration clinique spectaculaire avec relance de la croissance. Cependant, de nombreuses difficultés accompagnent ce traitement diététique conduisant à la mauvaise observance rapportée par plusieurs études notamment chez l'adolescent.

ANNEXES

## Fiche d'exploitation :

•Nom : ..... •Prénom : .....

•Age : ..... •Sexe : .....

### **•Régime alimentaire :**

### **•Manifestations cliniques :**

- Diarrhées chroniques.
  - ° Graisseuses
  - ° Pâteuses
  - ° Volumineuses

- Vomissements.
- Retard staturo-pondéral.
- Amaigrissement.
- Retard pubertaire.
- Pâleur cutanéo-muqueuse.
- Tb du comportement   
(apathie..).
- Tb phanériens
- Fonte adipeuse.
- Amyotrophie.
- Déshydratation.
- Autres

**•Associations morbides :**

- Diabète type I
- Autres

**•Anomalies biologiques :**

- |   |  |
|---|--|
| ▪ Anémie hypochrome microcytaire <input type="checkbox"/> | ▪ Hypocholestérolémie <input type="checkbox"/> |
| ▪ Hypoalbuminémie <input type="checkbox"/>                | ▪ Ostéopénie <input type="checkbox"/>          |
| ▪ Autres <input type="checkbox"/>                         |  |

**•Diagnostic de certitude :**

- Biopsie jéjunale :

\* Atrophie villositaire totale  \* AV subtotale  \* AV partielle

- Dosage des anticorps

◦AC IgA antigliadine  ◦AC IgA antiendomysium  ◦AC IgA antitransglutaminase

**•Traitement :** ▪Régime sans gluten

**•Evolution :**

\*Clinique :

Age (mois)																				
Poids (kg)																				

\*Histologique =Régénération villositaire

Oui  Non

**•Résultats :**

Bonne

Mauvaise  :

▪Mauvaise observance  ▪Complications  ▪Dic erroné

**•Complications :**

▪Ulcération jéjunale ou iléale

▪Lymphome intestinal

▪ALPV

▪Autres

RESUMES

## **RESUME**

La maladie coeliaque (MC) est la conséquence d'une hypersensibilité digestive au gluten liée à une anomalie de l'immunité cellulaire survenant chez des sujets génétiquement prédisposés. La lésion muqueuse caractéristique est l'atrophie villositaire totale ou subtotale qui guérit après exclusion du gluten de l'alimentation. Longtemps considérée comme pathologie de l'enfant, on sait actuellement qu'elle peut survenir à tout âge. L'objectif de ce travail est d'étudier les profils clinique, épidémiologique et évolutif chez une série d'enfants atteints de MC. Il s'agit d'une étude rétrospective étalée sur deux ans (entre Janvier 2005 et Juin 2007) et intéressant 87 enfants suivis au service de pédiatrie B du CHU Mohamed VI de Marrakech pour MC. Le diagnostic est basé sur la présence de l'atrophie villositaire. La moyenne d'âge est de 6,58 ans avec une prédominance féminine (58,62%). Le constat important est le retard diagnostique estimé à 5 ans en moyenne depuis le début des symptômes. Le tableau clinique est largement dominé par la forme dite « classique » où la diarrhée chronique constitue le maître symptôme (60% des cas). Ailleurs, le retard staturo-pondéral isolé prédomine (37%). Les associations pathologiques auto-immunes réputées fréquentes sont rares dans notre série : 1cas de diabète de type1. Les anomalies biologiques sont dominées par l'anémie microcytaire. Les lésions histologiques muqueuses prédominantes sont l'atrophie villositaire totale. Le dosage des anticorps n'a été nécessaire que chez 3 patients, tous positifs. Le régime sans gluten, instauré chez tous les enfants, a montré son efficacité chez 95% d'entre eux reflétée par la bonne évolution pondérale. Les 5% restants ont rencontré des problèmes d'observance.

Les résultats de notre étude sont superposables à la littérature. C'est une pathologie fréquente de présentation très polymorphe. Son diagnostic est basé sur des arguments cliniques, biologiques et histologiques. Des anticorps sériques d'une grande sensibilité et spécificité sont disponibles pour le diagnostic et le suivi du traitement. Non traitée, la maladie coeliaque est pourvoyeuse de complications pouvant être graves. Le traitement repose sur un régime sans gluten à vie qui a prouvé son efficacité non seulement dans l'amélioration clinique mais aussi dans la prévention des complications. La présence de complications sérieuses justifie le dépistage de la maladie chez les personnes à risque.

---

## **SUMMARY**

Celiac disease (CD) is an autoimmune intestinal disease induced by ingestion of gluten in genetically predisposed people. Classically described total or sub-total villous atrophy of the small bowel regresses with gluten-free diet (GFD). Classically CD has been a disease of infancy; we know currently that it can appear at any age. The purpose of our work was to evaluate the clinical, epidemiological profile and evolution of sera of infants with CD. We report a retrospective study of 87 infants diagnosed with CD at the service of pediatrics B in Mohamed VI University Hospital in Marrakech, between January 2005 and June 2007. The diagnosis of CD was made based on the presence of duodenal villous atrophy. The mean age at diagnosis was 6.58 years. 58.62% of them were female. The first report was the lateness of diagnosing, almost 5 years since the beginning of troubles. The classical presentation was widely dominant in our sera (60%). Elsewhere, the failure of thrive was preponderant (37%). We found 1 case of type 1 diabetes. Anaemia was the major biological abnormality found. The predominant histological lesions were the total villous atrophy. Antibodies' testing was necessary in only 3 patients, all positive. All patients (100%) were advised to follow a GFD for life. 95% adhered to a strict GFD with a significant improvement in weight. A minority of these children (5%) experience difficulties in modifying their lifestyles, and gluten-free foods remain difficult to obtain. Results of our work are similar to the publications. CD is a common disease with variable presentation. The diagnosis of CD is classically made on the basis of clinical, biological and histological arguments. Several serologic markers have become available appearing to be a useful adjunct in the diagnosis of CD. Untreated CD is associated with multiple important short- and long-term complications. CD is effectively treated with dietary modifications that eliminate gluten. The strict adherence to a GFD reduces the risk of complications. Screening of CD in at-risk subjects is justified by the risk of these complications.

## ملخص

المرض الجوفي هو مرض حساسية الأمعاء الدقيقة للغلوتينا مرتبطة بخل في جهاز المناعة عند أشخاص لديهم استعداد وراثي . هذا المرض يتميز بوجود ضمور زغبي كلي أو شبه كلي في بطانة المعي الدقيق و الذي يشفى بإزالة الغلوتين من التغذية. كان هذا الداء يعتبر خاصا بالأطفال، لكن الأبحاث كشفت عن إمكانية حدوثه في أي عمر. الهدف من هذه الدراسة هو تحليل الطابع السريري و الوبائي، إضافة إلى تطور المرض الجوفي عند شريحة من الأطفال المصابين. نعرض دراسة استعادية لسبع و ثمانين حالة تم تشخيص المرض لديهم في مصلحة طب الأطفال بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش و ذلك في الفترة الممتدة بين 2005 و 2007. وقد تم التأكيد من التشخيص بناء على وجود الضمور الزغبي في خزعة المعي الدقيق. نتائج: معدل العمر عند هؤلاء الأطفال هو 6,58 سنة مع وجود هيمنة أنثوية (58,62%). المعطى الأول هو وجود تأخر في تشخيص المرض يناهز الخمس سنوات بين ظهور الأعراض و عيادة الطبيب. الأعراض التقليدية والمتمثلة في الإسهال المزمن كانت مهيمنة بنسبة 60%. في ما عدا ذلك كان توقف النمو شائعا بنسبة 37%. كما تم رصد حالة واحدة من مرض السكري نوع واحد. الإختلالات المخبرية كانت متعددة أهمها فقر الدم . وقد شكل الضمور الزغبي الإصابة المهيمنة للبطانة المغوية. لم يتم اللجوء إلى قياس نسبة الأجسام المضادة في المصل إلا في ثلاثة حالات فقط كلها إيجابية. تم علاج جميع الأطفال على أساس منع الغلوتين من التغذية. هذا العلاج كان فعالا عند 95% من الأطفال حيث استعادوا وزنهم بشكل ملحوظ. أما الـ 5% المتبقين فقد عانوا مشاكل في تتبع النظام الغذائي.

استنتاج: نتائج دراستنا مطابقة للإصدارات العلمية. فالمرض الجوفي هو مرض شائع و أعراضه مختلفة. تشخيص المرض يقوم على معطيات سريرية، مخبرية و مجهرية. تتوفر الآن فحوصات مصلية لاجسام المضادة ذات حساسية و انتقائية عالية تسهم في تشخيص المرض. من دون علاج، يؤدي المرض الجوفي إلى مضاعفات خطيرة. كما توجد أمراض متعددة يمكنها مصاحبة المرض الجوفي مثل مرض السكري نوع 1 و متلازمة داون... المسار الرئيسي للعلاج هو غذاء خال من الغلوتين. هذا النظام الغذائي ابرز فاعليته من خلال التحسن السريري الملحوظ و ايضا من خلال الوقاية من المضاعفات. هذه المضاعفات تبرر وجوب التحرى عن المرض عند الأشخاص الذين لديهم قابلية.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Navarro J, Schmitz J.**

Gastro-entérologie pédiatrique. 2<sup>ème</sup> édition.  
*Flammarion Médecine-sciences. Paris : 2000. p303-318. ISBN: 2-257-12481-2.*
  2. **Weijers HA, Lindquist B, Anderson CM et al.**

Round table discussion. Diagnostic criteria in coeliac disease.  
*Acta Paediatr Scand, 1970, 59 : 461-463.*
  3. **World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines.**

Maladie coeliaque 2007.  
*Disponible sur: <http : // www. Worldgastroenterology. Org>*
  4. **Ciclitira PJ, King AL, Faser JS.**

AGA technical review on celiac sprue.  
*American Gastroenterology 2001; 120:1526-40.*
  5. **Fasano A, Catassi C.**

Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum.  
*Gastroenterology 2001;120:636-651.*
  6. **Corrao G, Corazza GR, Bagnardi V, Brusco G, Ciacci C, Cottone M, et al.**

Mortality in patients with celiac disease and their relatives: a cohort study.  
*Lancet 2001; 358: 356-61.*
  7. **Johnston SD, Watson RG, McMillan SA, Sloan J, Love AH.**

Coeliac disease detected by serological tests in silent – simply unrecognised.  
*QJM 1998; 91:853-60.*
-

8. **Auricchio S, Greco L, Troncone R.**

What is the true prevalence of coeliac disease?

*Gastroenterology International 1990;3:140-2.*

9. **Haute Autorité de Santé (HAS).**

Recherche d'anticorps dans la maladie coeliaque : diagnostic et suivi de l'observance du régime sans gluten. Janvier 2007.

Disponible sur : <http://www.has-sante.fr>

10. **Greco L.**

From the Neolithic Revolution to the Gluten Intolerance: Benefits and Problems associated to the Cultivation of Wheat.

*Service de Pédiatrie, Université de Naples, le 30 juin 1995.*

11. **Steward J.S.**

History of the celiac condition.

*University Hospital, Isleworth, Middlesex.*

12. **Van de Kamer J, Weijers H and Dicke W.**

An investigation into the injurious constituents of wheat in connection with their action on patients with coeliac disease.

*Acta Paediatr. Scand 1953. 42: 223-231.*

13. **Wieser H.**

Relation between gliadin structure and coeliac toxicity.

*Acta Paediatr Suppl 1996. 412: 3-9.*

14. **Cerf-Bensussan N, Jabri B, Cellier C, Patey N, Brousse N, Schmitz J.**  
Physiopathogénie de l'inflammation intestinale au cours de la maladie cœliaque .  
*Disponible sur : //www.maladiecoeliaque.com/specia2.htm.*
15. **Halstensen TS, Brantzaeg P.**  
Activated T lymphocytes in the celiac lesion: non-proliferative activation (CD25) of CD4+ alpha/beta cells in the lamina propria but proliferation (Ki-67) of alpha/beta and gamma/delta cells in the epithelium.  
*Eur. J. Immunol. 1993. 23: 505-510.*
16. **Ferguson A, Murray D.**  
Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human jejunum.  
*Gut 1971; 12 (12): 988-94.*
17. **Marsh M, Loft D, Garner V and Gordon D.**  
Time/dose responses of coeliac mucosae to graded oral challenges with Frazer's fraction III of gliadin.  
*Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1992. 4: 667-673.*
18. **Kontakou M, Przemioslo R, Sturgess R, Limb G, Ellis H, Day P and Ciclitira P.**  
Cytokine mRNA expression in the mucosa of treated coeliac patients after wheat peptide challenge.  
*Gut 1995. 37: 52-57.*
19. **Ensari A, Marsh M, Morgan S and KJM.**  
Time-course of adhesion molecule expression in rectal mucosa of gluten-sensitive subjects after gluten challenge.  
*Clin Exp Immunol 1993. 92: 303-307.*

20. **Chowers Y, Marsh ML, Nyberg A, Theophilopoulos A and Kagnoff M.**  
Increased proinflammatory cytokine gene expression in the colonic mucosa of celiac disease patients in the early period after gluten challenge.  
*Clin Exp Immunol* 1997. 107: 141-147.
21. **Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, et al.**  
Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease.  
*Nat Med* 1997 ; 3 (7) : 797-801.
22. **Molberg O, Mcadam S, Korner R, Quarsten H, Kristiansen C et al.**  
Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived t cells in celiac disease.  
*Nat Med* 1998. 4: 713-717.
23. **Lundin K, Scott H, Fausa O, Thorsby E and Sollid L.**  
T cells from the small intestinal mucosa of a DR4, DQ7/DR4, DQ8 celiac disease patient preferentially recognize gliadin when presented by DQ8.  
*Human Immunol* 1994. 41: 285-291.
24. **Lundin K E A, Scott H, Hansen T, Paulsen G, Halstensen TS et al.**  
Gliadin-specific, HLA-DQ(α1\*0501, β1\*0201) restricted T cells isolated from the small intestinal mucosa of celiac disease patients.  
*J.Exp.Med.* 1993. 178: 187-196.
25. **Van de Wal Y, Kooy Y, van Veelen P, Pena S, Mearin L et al.**  
Small intestinal t cells of celiac disease patients recognize a natural pepsin fragment of gliadin.  
*Proc Natl Acad Sci USA* 1998. 95: 10050-10054.
-

26. **Molberg O, Kett K, Scott H, Thorsby E, Sollid L and Lundin K.**  
Gliadin specific, HLA-DQ2-restricted T cells are commonly found in small intestinal biopsies from coeliac disease patients, but not from controls.  
*Scand J Immunol 1997. 46: 103-109.*
27. **Franco A, Appella E, Kagnoff M, Chowers Y, Sakagushi K, Grey H and Sette A.**  
Peripheral T-cell response to A-gliadin in celiac disease: differential processing and presentation capacities of Epstein-Barr-transformed B cells and fibroblasts.  
*Clin Immunol Immunopathol 1994. 71: 75-81.*
28. **Gjertsen H, Sollid L, Thorsby E and Lundin K Scand.**  
T cells from the peripheral blood of coeliac disease patients recognize gluten antigens when presented by HLA-DR, -DQ, or -DP molecules.  
*J Immunol 1994. 39: 567-574.*
29. **Sjostrom H, Lundin K, Molberg O, Korner R, McAdam S et al.**  
Identification of a gliadin T-cell epitope in celiac disease : general importance of gliadin deamidation for intestinal T-cell recognition.  
*Scand J Immunol 1998. 48: 111-115.*
30. **Van de Wal Y, Kooy Y, van Veelen P, Pena S, Mearin L et al.**  
Cutting edge: selective deamidation by tissue transglutaminase strongly enhances gliadin-specific T cell reactivity.  
*J Immunol 1998. 161: 1585-1588.*
31. **Bruce S, Bjarnason I and Petratos K.**  
Human jejunal transglutaminase: demonstration of activity, enzyme kinetics and substrate specificity with special relation to gliadin and coeliac disease  
*Clin Sci 1985. 68: 573-9.*

32. **Quarsten H, Molberg O, Fugger L, McAdam S and Sollid L.**

Hla binding and t cell recognition of a tissue transglutaminase-modified gliadin Epitope.

*Eur J Immunol 1999. 29: 2506-2514.*

33. **Nilsen E, Lundin K, Krajci P, Sollid L and Brantzaeg P.**

Gluten specific, HLA-DQ restricted T cells from coeliac mucosa produce cytokines with Th1 or Th0 profile dominated by interferon gamma.

*Gut 1995. 37: 766-776.*

34. **Przemioslo R, Lundin K, Sollid L, Nelufer J and Ciclitira P.**

Histological changes in small bowel mucosa induced by gliadin sensitive T lymphocytes can be blocked by anti-interferon gamma antibody.

*Gut 1995. 36: 874-879.*

35. **Guy-Grand D, Disanto JP, Henchoz P, Malassis-Seris M and Vassalli P.**

Small bowel enteropathy: role of intraepithelial lymphocytes and of cytokines (IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF) in the induction of epithelial cell death and renewal.

*Eur J Immunol 1998. 28: 730-744.*

36. **Monteleone G, MacDonald T, Wathen N, Pallone F and Pender S.**

Enhancing lamina propria Th1 cell responses with interleukin 12 produces severe tissue injury.

*Gastroenterology 1999. 117: 1069-1077.*

37. **Nilsen E M, Jahnson F, Lundin K, Johansen F-E et al.**

Gluten induces an intestinal cytokine response strongly dominated by interferon gamma in patients with celiac disease.

*Gastroenterology 1998. 115: 551-63.*

38. **Jensen K, Sollid LM, Scott H, Paulsen G, Kett K, Thorsby E and Lundin KEA, Scand J.**  
Gliadin-Specific T Cell Responses in Peripheral Blood of Healthy Individuals Involve T Cells Restricted by the Coeliac Disease Associated DQ2 Heterodimer.  
*Immunol. 1995. 42: 166-170.*
39. **Van de Wal Y, Kooy Y, van Veelen P, Vader W, August S et al.**  
Glutenin is involved in the gluten–driven mucosal T cell response.  
*Eur J immunol 1999. 29: 3133-3139.*
40. **Halttunen T and Maki M.**  
Serum immunoglobulin A from patients with celiac disease inhibits human T84 intestinal crypt epithelial cell differentiation.  
*Gastroenterology 1999. 116: 566-572.*
41. **Cuenod, B., Brousse, N., Goulet, O., De Potter, S., Mougenot, J., Ricour, C et al.**  
Classification of intractable diarrhea in infancy using clinical and immunohistological criteria.  
*Gastroenterology 1990. 99: 1037-43.*
42. **Maiuri L, Auricchio S, Coletta S, De Marco G, Picarelli A et al.**  
Blockage of T-cell costimulation inhibits T-cell action in celiac disease.  
*Gastroenterology 1998; 115:564-72.*
43. **Marsh MN.**  
Quantitative analyses of epithelial lymphocytes in the small intestine of human control subjects and of patients with celiac sprue.  
*Gastroenterology 1980. 79: 481-492.*

44. **Patey-Mariaud de Serre.N, Verkarre.V and Cellier.C et al.**

Diagnostic étiologique d'une atrophie villositaire.

*Gastroenterol Clin Biol 24 (2000), pp. 436-446.*

45. **Kutlu T, Brousse N, Rambaud C, Le Deist F, Schmitz J and Cerf-Bensussan N.**

Numbers of T cell receptor (TCR) alpha beta+ but not of TcR gamma delta+ intraepithelial lymphocytes correlate with the grade of villous atrophy in celiac patients on a long term normal diet.

*Gut 1993. 34: 208-214.*

46. **Savilahti E, Arato A and Verkasalo M.**

Intestinal gamma/delta receptor-bearing T lymphocytes in celiac disease and inflammatory bowel diseases in children. Constant increase in celiac disease.

*Pediatr. Res. 1990. 28: 579-581.*

47. **Holm K, Maki M, Savilahti E, Lipsanen V, Laippala P and Koskimiess.**

Intraepithelial gamma delta T-cell-receptor lymphocytes and genetic susceptibility to coeliac disease.

*Lancet 1992. 339: 1500-3.*

48. **Iltanen S, Holm K, Ashorn M, Ruuska T, Laippala P and Mäki M.**

Changing jejunal gd T cell receptor (TCR)-bearing intraepithelial lymphocyte density in coeliac disease.

*Clin Exp Immunol 1999. 117: 51-5.*

49. **Bauer S, Groh V, Wu J, Steinle A, Phillips J, LL L and Spies T.**

Activation of NK Cells and T Cells by NKG2D, a Receptor for Stress-Inducible MICa.

*Science 1999. 285: 727-729.*

50. **Ching-Liang C, Shih-Shun C, Tzong-Shoon W and Nan-Shih L.**  
Differential Effects of IL-2 and IL-15 on the Death and Survival of Activated TCR $\gamma$  $\delta$ <sup>+</sup> Intestinal Intraepithelial Lymphocytes  
*J Immunol* 1999. 162: 1896-1903.
51. **Reinecker H-C, MacDermott R P, Mirau S, Dignass A and Podolsky D. K.**  
Intestinal epithelial cells both express and respond to interleukin 15.  
*Gastroenterology* 1996. 111: 1706-1713.
52. **Watanabé I, Ueno Y, Yajima J, Iwao Y, Tsuchiya M et al.**  
Interleukin 7 is produced by human intestinal epithelial cells and regulates the proliferation of intestinal mucosal lymphocytes.  
*J. Clin. Invest.* 1995. 95: 2945-53.
53. **Ebert E C.**  
Interleukin 15 is a potent stimulant of intra- epithelial lymphocytes.  
*Gastroenterology* 1998. 115: 1439-1445.
54. **Oberhuber G, Vogelsang H, Stolte M, Muthenthaler S et al.**  
Evidence that intestinal intraepithelial lymphocytes are activated cytotoxic T cells in celiac disease but not in giardiasis.  
*Am J Pathol* 1996. 148: 1351-1357.
55. **Waldmann T.**  
The multifaceted regulation of interleukin-15 expression and the role of this cytokine in nk cell differentiation and host response to intracellular pathogens.  
*Annu Rev Immunol* 1999. 17: 19-49.

56. **Bagdi E, Diss T, Munson P and Isaacson P.**  
Mucosal Intra-epithelial Lymphocytes in Enteropathy-Associated T-Cell Lymphoma, Ulcerative Jejunitis, and Refractory Celiac Disease Constitute a Neoplastic Population.  
*Blood* 1999. 94: 260-264.
57. **Brousse N, Verkarre V, Patey-Mariaud de Serre N, Cellier C, Cerf-Bensussan N and Macintyre E.**  
Is Complicated Celiac Disease or Refractory Sprue an Intestinal Intra-Epithelial Cryptic T-Cell Lymphoma?  
*Blood* 1999. 93: 3154-3155.
58. **Carbonnel F, Grollet-Bioul L, Brouet J, Teilhac M, Cosnes J, Angonin R, Deschaseaux M, Chatelet F, Gendre J and Sigaux F.**  
Are Complicated Forms of Celiac Disease Cryptic T-Cell Lymphomas?  
*Blood* 1998. 92: 3879 3886.
59. **Cellier C, Patey N, Mauvieux L, Jabri B, Delabesse E, Cervoni JP, Burtin ML et al.**  
Abnormal intestinal intraepithelial lymphocytes in refractory sprue .  
*Gastroenterology* 1998. 114: 471-481.
60. **Spencer J, Cerf-Bensussan N, Jarry A, Brousse N, Guy-Grand D et al.**  
Enteropathy-associated T cell lymphoma (malignant histiocytosis of the intestine) is recognized by a monoclonal antibody (HML-1) that defines a membrane molecule on human mucosal lymphocytes  
*Am. J. Pathol.* 1988. 132: 1-5.

61. **Hayday A and Geng L.**

Gamma Delta Cells Regulate Autoimmunity.

*Curr Op Immunol 1997. 9: 884-889.*

62. **Lahn M, Kanehio A, Takeda K, Joetham A, Schwarze J, Köhler G et al.**

Negative regulation of airway responsiveness that is dependent on  $\gamma\delta$ T cells and independent of  $\alpha\beta$ T cells.

*Nature Medicine 1999. 5: 1150-1156.*

63. **Sollid L M, MarkussenG, Ek J, Gjerde H, Vardtal F ,Thorsby E.**

Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ a/b heterodimer.

*J. Exp. Med. 1989. 169: 345-350.*

64. **Lundin K, Gjertsen H, Scott H, Sollid L and Thorsby E.**

Function of DQ2 and DQ8 as HLA susceptibility molecules in celiac disease.

*Hum Immunol 1994. 41: 24-7.*

65. **Petronzelli F, Bonamico M, Ferrante P, Grillo R, Mora B et al.**

Genetic contribution of the HLA region to the familial clustering of celiac disease.

*Ann Hum Genet 1997. 61: 307-17.*

66. **Walker-Smith J.**

*Gut 1973. 14: 374-75.*

67. **Zhong F, McCombs C, Olson J, Elston R, Stevens F, McCarthy C and Michalsky J.**

An autosomal screen for the genes that predispose to celiac disease in the western counties of Ireland.

*Nat Genet 1996. 14: 329-33.*

68. **Houlston R, Tomlinson I, Ford D, Seal S, Marossy A., Ferguson A et al.**  
Linkage analysis of candidate regions for coeliac disease genes.  
*Human Mol Gen* 1997. 6: 1335-9.
69. **Greco L, Corazza G, Babron M, Clot F, Fulchignoni-Lataud M et al.**  
Genome search in celiac disease.  
*Am J Hum Genet* 1998. 62: 669-75.
70. **Catassi C, Ratsch IM, Fabiani E, Ricci S, Bordicchia F, Piedermenico R et al.**  
High prevalence of undiagnosed coeliac disease in 5280 Italian students screened by antigliadin antibodies.  
*Acta Paediatr* 1995; 84(6): 672-6.
71. **Farrell RJ, Kelly CP.**  
Celiac sprue.  
*N Engl J Med* 2002 Jan 17;346(3):180-8.
72. **Bottaro G, Failla P, Rotolo N, Sanfilippo G, Azzaro F, Spina M et al.**  
Changes in coeliac disease behaviour over the years.  
*Acta Paediatr* 1993; 82(6-7): 566-8.
73. **Vahedi K, Bouhnik Y, Matuchansky C.**  
Maladie coeliaque de l'adulte.  
*Gastroenterol Clin Biol* 2001;25:485-94.
74. **Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al.**  
Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study.  
*Arch Intern Med* 2003;163:286-92.

75. **Green PHR, Jabri B.**  
Coeliac disease.  
*Lancet 2003; 362: 383-91.*
76. **Johnston SD, Watson RG, McMillan SA, Sloan J, Love AH.**  
Prevalence of coeliac disease in Northern Ireland.  
*Lancet 1997; 350:1370.*
77. **Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J, et al.**  
Prevalence of celiac disease among children in Finland.  
*N Engl J Med. 2003; 348: 2517- 2524.*
78. **Sanders DS, Patel D, Stephenson TJ, Ward AM, McCloskey EV, Hadjivassiliou M, et al.** A primary care cross-sectional study of undiagnosed adult coeliac disease.  
*Eur J Gastroenterol Hepatol 2003;15:407-13.*
79. **West J, Logan RF, Hill PG, Lloyd A, Lewis S, Hubbard R, et al.**  
Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England.  
*Gut 2003;52:960-5.*
80. **Carlsson AK, Axelsson IE, Borulf SK, Bredberg AC, Ivarsson SA.**  
Serological screening for celiac disease in healthy 2.5-year-old children in Sweden.  
*Pediatrics 2001;107:42-45.*
81. **Catassi C, Fabiani E, Ratsch IM, Coppa GV, Giorgi PL, Pierdomenico R, et al.**  
The celiac iceberg in Italy: a multicentre antigliadin antibody screening for celiac disease in school-age subjects.  
*Acta Pediatr Suppl 1996;412:29-35.*

82. **Kolho KL, Farkkila MA, Savilahti E.**

Undiagnosed celiac disease is common in Finnish adults.

*Scand J Gastroenterol 1998; 33:1280-1283.*

83. **Not T, Horvath K, Hill ID, et al.**

Celiac disease risk in the USA: high prevalence of antiendomysium antibodies in healthy blood donors.

*Scand J Gastroenterol 1998; 33:494-8.*

84. **Sanders DS, Carter MJ, Hurlstone DP, Pearce A, Ward AM, McAlindon ME, Lobo AJ.**

Association of adult coeliac disease with irritable bowel syndrome: a case-control study in patients fulfilling ROME II criteria referred to secondary care.

*Lancet 2001;358:1504-8.*

85. **Wahnschaffe U, Ullrich R, Riecken EO, Schulzke JD.**

Celiac disease-like abnormalities in a subgroup of patients with irritable bowel syndrome.

*Gastroenterology 2001; 121:1329-38.*

86. **Book L, Hart A, Black J, Feolo M, Zone JJ, Neuhausen SL.**

Prevalence and clinical characteristics of celiac disease in Down's syndrome in a US study.

*Am J Med Genet 2001; 98:70-74.*

87. **Giannotti A, Tiberio G, Castro M, Virgilii F, Colistro F, Ferretti F, Digilio MC et al.**

Coeliac disease in Williams syndrome.

*J Med Genet 2001;38:767-768.*

88. **Dubé C, Rostom A, Sy R, et al.**

The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review.

*Gastroenterology 2005; 128 (suppl 1) :S57-67.*

89. **Ghedira I, Sghiri R, Ayadi A, Sfar MT, Harbi A, Essoussi AS et al.**

Anticorps anti-endomysium , antu-réticuline et anti-gliadine, intérêt dans le diagnostic de la maladie coeliaque chez l'enfant.

*Pathol Biol (Paris) 2001 Feb ; 49(1) : 47-52.*

90. **De filippo, Campanozzi A.**

Le diagnostic de maladie coeliaque.

*Mt pédiatrie vol. 4 n° 1, janvier-février 2001.*

91. **Fasano A.**

Where have all the American celiacs gone ?

*Acta Paediatr Suppl 1996; 412: 20-4.*

92. **Corazza GR, Gasbarrini G.**

Celiac disease in adults.

*Baillieres J Gastroenterol 1995; 9(2): 329-50.*

93. **Hill I, Fasano A, Schwartz R, Counts D, Glock M, Horvath K.**

The prevalence of celiac disease in at-risk groups of children in the United States.

*J Pediatr 2000; 136(1): 86-90.*

94. **Baudon JJ, Dabadie A, Cardona J, Digeon B, Giniès JL, Larchet M, Le Gall C et al.**

Incidence de la maladie coeliaque symptomatique de l'enfant en France.

*Presse Med 2001 Jan 27 ; 30 :107-11.*

95. **Korponay-szabo IR, Kovacs JB, Czinner A, Goracz G, Vamos A, Szabo T.**

High prevalence of silent celiac disease in preschool children screened with IgA/IgG antiendomysium antibodies.

*J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999; 28(1): 26-30.*

96. **Ceccarelli M, Caiulo VA, Cortigiani L, Pucci C, Lupetti L, Ughi C.**

Gli aspetti clinici delle malattia celiaca. Confronto tra due periodi: prima e dopo l'introduzione del dosaggio degli anticorpi antigliadina nella pratica clinica.

*Minerva Pediatr 1990; 42(7-8): 263-6.*

97. **Ansaldi N, Dell'Olio D, Tavassoli K, Bonzano L, Guaraglia L, Norelli MT et al.**

La malattia celiaca in Piemonte.

Studio epidemiologico-clinico. *Minerva Pediatr 1991; 43(5): 377-81.*

98. **Catassi C, Ratsch IM, Fabiani E, Rossini M, Bordicchia F, Candela F et al.**

Celiac disease in the year 2000: exploring the iceberg.

*Lancet 1994; 343(8891): 200-3.*

99. **Rawashdeh MO, Khalil B, Raweily E.**

Celiac disease in Arabs.

*J Pediatr Gastroenterol Nutr 1996; 23(4): 415-8.*

100. **Hovdenak N, Hovlid E, Aksnes L Fluge G, Erichsen MM, Eide J.**

High prevalence of asymptomatic celiac disease in Norway: a study of blood donors.

*European journal of gastroenterology & hepatology 1999;11: 185-7.*

101. Roux K.

Formes cliniques de la maladie coeliaque en Pédiatrie.

*Thèse de mèd. Faculté de Médecine de DIJON. 2002.*

102. Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, von Blomberg BM, Meijer JW, Mulder CJ.

Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated coeliac disease : disappointing in clinical practice.

*Am J Gastroenterol 1999; 94:888-94.*

103. Trivin F, Cellier C.

Augmentation inexplicable des transaminases révélatrices de maladie coeliaque.

*Gastroenterol Clin Biol 2001 ; 25 :553-4.*

104. Anonymous.

When is a coeliac a coeliac?

*Report of a working group of the United European Gastroenterology Week in Amsterdam, 2001. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001; 13:1183-1188.*

105. Mazzetti di Pietralata M, Giorgetti GM, Gregori M, De Simone M, Leonardi C et al.

Subclinical celiac disease.

*Ital J Gastroenterol 1992; 24(6): 352-4.*

106. Trevisiol C, Not T, Berti I, Buratti E, Citta A, Neri A et al.

Screening for celiac disease in healthy blood donors at two immuno-transfusion centres in north-east Italy.

*Ital J Gastroenterol 1999; 31(7): 584-6.*

107. **Catassi C, Fabiani E.**

The spectrum of celiac disease in children.

*Baillieres Clin Gastroenterol 1997; 11(3): 485-507.*

108. **Guariso G, Plebani M, Signorini R, Brigato L, Nichetti C, Celadini M et al.**

La celiachia silente : risultati di uno studio nelle scuole medie di padova.

*Pediatr Med Chir 1997; 19(2): 95-8.*

109. **Ventura A, Fachini S, Amantidu C, Andreotti MF, Andrighetto A, Baggiani A et al.**

Searching for celiac disease in pediatric general practice.

*Clin Pediatr 2001 oct; 40(10): 575-7.*

110. **Schmitz J and Garnier-Lengliné H.**

Celiac disease diagnosis in 2008.

*Sciencedirect, Volume 15, Issue 4, April 2008, Pages 446-455.*

111. **Ansaldi N, Tavassoli K, Dell'Olio D, Bramante L, Faussone D, Balocco L et al.**

Dati clinici nella malattia celiaca ad esordio precoce o tardivo.

*Minerva Pediatr 1991 ; 43(5) : 377-81.*

112. **Greco L, Tozzi AE, Mayer M, Grimaldi M, Silano G, Auricchio S.**

Unchanging clinical picture of celiac disease presentation in Campania, Italy.

*Eur J Pediatr 1989; 148(7):610-3.*

113. **Ceccarelli M, Caiulo VA, Cortigiani L, Pucci C, Lupetti L, Ughi C.**

Gli aspetti clinici delle malattia celiaca. Confronto tra due periodi: prima e dopo l'introduzione del dosaggio degli anticorpi antigliadina nella pratica clinica.

*Minerva Pediatr 1990; 42(7-8): 263-6.*

114. Littlewood JM.

Celiac disease in childhood.

*Baillieres Clin Gastroenterol 1995; 9(2): 295– 327.*

115. Barbato G, Miglietta MR, Viola F, Iulianella VR, Frediani T, Lucarelli S et al.

Impact of modification of diagnostic techniques and criteria on the presentation of celiac disease in the last 16 years.

*Observation in Rome. Minerva Pediatr 1996; 48(9): 359–63.*

116. Magazzù G, Bottaro G, Cataldo F, Iacono G, Di Donato F, Patane R et al.

Increasing incidence of childhood celiac disease in Sicily: results of multicenter study.

*Acta Paediatr 1994; 83(10): 1065–9.*

117. Visakorpi JK, Maki M.

Changing clinical features of coeliac disease.

*Acta Paediatr Suppl 1994;83:10–13.*

118. Cooke WT.

Neurologic manifestations of malabsorption.

*In: Handbook of clinical neurology, volume 28 (metabolic and deficiency diseases of the nervous system, part II). Amsterdam: North-Holland Publishing Company, 1976: 225–41.*

119. Alaswad B, Brosnan P.

The association of celiac disease, diabetes mellitus type 1, hypothyroidism, chronic liver disease and selective IgA deficiency.

*Clin Pediatr 2000 Apr; 39(4): 229–31.*

120. **Granot E, Korman SM, Sallon S, Deckelbaum RJ.**

“Early” vs “late” diagnosis of celiac disease in two ethnic groups living in the same geographic area.

*Isr J Med Sci* 1994; 30(4): 271–5.

121. **Franzese A, Iannucci MP, Valerio G, Cicciarella E, Spaziano M, Mandato C et al.**

Atypical celiac disease presenting as obesity-related liver dysfunction.

*J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33(3): 329–32.

122. **Lejarraga H, Caino S, Salvador A, De Rosa S.**

Normal growth velocity before diagnosis of celiac disease.

*J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30(5): 552–6.

123. **Bottaro G, Cataldo F, Rotolo N, Spina M, Corazza GR.**

The clinical pattern of subclinical/silent celiac disease: an analysis on 1026 consecutive cases.

*Am J Gastroenterol* 1999 Mar; 94(3): 691–6.

124. **Paerregaard A, Vilien M, Krasilnikoff PA, Gudmand-Hoyer E.**

Supposed celiac disease during childhood and its presentation 14–38 years later.

*Scand J Gastroenterol* 1988; 23: 65–70.

125. **Ferguson A, Gillet H, Humphreys K, Kingstone.**

Heterogeneity of celiac disease: clinical, pathological, immunological, and genetic. *Ann NY Acad Sci* 1998; 859: 112–20.

126. **Troncone R, Greco L, Mayer M, Paparo F, Caputo N, Micillo M et al.**

Latent and potential celiac disease.

*Acta Paediatr Suppl 1996; 412: 10-4.*

127. **Collin P, Kaukinen K, Mäki M.**

Clinical features of celiac disease today.

*Dig Dis 1999; 17(2): 100-6.*

128. **Schmitz J.**

Is celiac disease a lifelong disorder?

*Clin Invest Med 1996; 19(5) : 352-6.*

129. **Chartrand LJ, Seidman EG.**

Celiac disease is a lifelong disorder.

*Clin Invest Med 1996; 19(5):357-61.*

130. **National Institutes of Health.**

NIH consensus statement on Celiac disease.

*NIH Consens State Sci Statements 2004; 21 (1): 1-22.*

131. **Alaedini A, Green PH.**

Narrative review : celiac disease : understanding a complex autoimmune disorder.

*Ann Intern Med 2005; 142 (4): 289-98.*

132. **Cellier C, Grosdidier E.**

Maladie coeliaque de l'adulte : Malabsorptions intestinales.

*La Revue du praticien Paris 2001 ; 51 (9) : 959-63.*

133. **Carbonel F.**

Maladie coeliaque de l'adulte.

*Encycl Méd Chir -traité de médecine Akos 2002; 4-0500.*

134. **Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J et al.**

Revised criteria for diagnosis of coeliac disease.

*Arch Dis Child, 1990, 65:909-911.*

135. **Haute Autorité de Santé (HAS).**

Recherche d'anticorps dans la maladie coeliaque : diagnostic et suivi de l'observance du régime sans gluten. Janvier 2007.

*Disponible sur : <http://www.has-sante.fr>*

136. **Fotoulaki M, Nousia-Arvanitakis S, Augoustidou-Savvopoulou P et al.**

Clinical application of immunological markers as monitoring tests in celiac disease.

*Dig Dis Sci 1999 ; 44 (10) : 2133-8.*

137. **Lepers S, Couignoux S, Colombel JF, Dubucquois S.**

La maladie coeliaque de l'adulte : aspects nouveaux.

*Rev Med Interne 2004 ; 25 (1) : 22-34.*

138. **Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Gigliobianco A, Lombardi D, Gasbarrini G.** Low prevalence of antigliadin and anti-endomysium antibodies in subclinical/silent celiac disease.

*Am J Gastroenterol 2001 May; 96(5): 1507-10.*

139. Stern M for the working group on serologic screening for celiac disease. Comparative evaluation of serologic tests for celiac disease: a European initiative toward standardization.  
*J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001; 31(5): 513-9.*
140. André C.  
Anticorps anti-transglutaminase tissulaire.  
*Spectra biologie 2001 ; 20 (115) : 39-43.*
141. Lerner A, Kumar V, Iancu TC.  
Immunological diagnosis of childhood celiac disease : comparison between antigliadin, antireticulin and antiendomysial antibodies.  
*Clin Exp Immunol 1994; 95 (1): 78-82.*
142. Gonczi J, Skerritt JH, Mitchell JD.  
A reliable screening test for coeliac disease: enzymelinked immunosorbent assay to detect antigliadin antibodies in serum.  
*Aust NZ J Med 1991 ; 21 (5) : 723-31.*
143. Laadhar L, Bouaziz N, Ben Ayed M, Chaabouni M, Boudawara T, Hachicha M et al.  
Dosage des anticorps anti-transglutaminase dans le diagnostic de la maladie coeliaque de l'enfant : résultats d'une étude prospective sur cinq ans.  
*Ann Biol Clin 2004 ; 62 (4) : 431-6.*
144. Lindquist BL, Rogozinski T, Moi H, Danielsson D, Olcen P.  
Endomysium and gliadin IgA antibodies in children with coeliac disease.  
*Scand J Gastroenterol 1994; 29 (5): 452-6.*

145. **Russo PA, Chartrand LJ, Seidman E.**

Comparative analysis of serologic screening tests for the initial diagnosis of celiac disease.

*Pediatrics* 1999; 104 (1 Pt 1): 75-8.

146. **Chartrand LJ, Agulnik J, Vanounou T, Russo PA, Baehler P, Seidman EG.** Effectiveness of antigliadin antibodies as a screening test for celiac disease in children.

*CMAJ* 1997 ; 157 (5) : 527-33.

147. **Lenhardt A, Plebani A, Marchetti F, Gerarduzzi T, Not T, Meini A, et al.**

Role of human-tissue transglutaminase IgG and antigliadin IgG antibodies in the diagnosis of celiac disease in patients with selective immunoglobulin A deficiency. *Dig Liver Dis* 2004 ; 36 (11) : 730-4.

148. **Meini A, Pillan NM, Villanacci V, Monafo V, Ugaszio AG, Plebani A.**

Prevalence and diagnosis of celiac disease in IgA-deficient children.

*Am Allergy Asthma Immunol* 1996; 77(4): 333-6.

149. **Aleanzi M, Demonte AM, Esper C, Garcilazo S, Waggener M.**

Celiac disease: antibody recognition against native and selectively deamidated gliadin peptides.

*Clin Chem* 2001; 47 (11): 2023-8.

150. **Lock RJ, Pitcher MC, Unsworth DJ.**

IgA antitissue transglutaminase as a diagnostic marker of gluten sensitive enteropathy.

*J Clin Pathol* 1999 ; 52 (4) : 274-7.

151. **Wolters V, Vooijs-Moulaert AF, Burger H, Brooimans R, De Schryver J et al.**  
Human tissue transglutaminase enzyme linked immunosorbent assay outperforms both the Guinea pig based tissue transglutaminase assay and anti-endomysium antibodies when screening for coeliac disease.  
*Eur J Pediatr 2002 ; 161 (5): 284-7.*
152. **Collin P, Kaukinen K, Vogelsang H, Korponay-Szabo I, Sommer R, Schreier E, et al.**  
Antiendomysial and antihuman recombinant tissue transglutaminase antibodies in the diagnosis of coeliac disease : a biopsy-proven European multicentre study.  
*Eur J Gastroenterol Hepatol 2005 ; 17 (1) : 85-91.*
153. **Iltanen S, Collin P, Korpela M, Holm K, Partanen J, Polvi A, et al.**  
Celiac disease and markers of celiac disease latency in patients with primary Sjogren's syndrome.  
*Am J Gastroenterol 1999 ; 94 (4) : 1042-6.*
154. **Kolho KL, Savilahti E.**  
IgA endomysium antibodies on human umbilical cord : an excellent diagnostic tool for celiac disease in childhood.  
*J Pediatr Gastroenterol Nutr 1997 ; 24 (5) : 563-7.*
155. **Biagi F, Ellis HJ, Yiannakou JY, Brusco G, Swift GL, Smith PM, et al.**  
Tissue transglutaminase antibodies in celiac disease.  
*Am J Gastroenterol 1999 ; 94 (8) : 2187-92.*
156. **Bonamico M, Tiberti C, Picarelli A, Mariano P, Rossi D, Cipolletta E, et al.**  
Radioimmunoassay to detect antitransglutaminase autoantibodies is the most sensitive and specific screening method for celiac disease.  
*Am J Gastroenterol 2001 ; 96 (5) : 1536-40.*

157. **Chan AW, Butzner JD, McKenna R, Fritzler MJ.**

Tissue transglutaminase enzyme-linked immunosorbent assay as a screening test for, celiac disease in pediatric patients.

*Pediatrics* 2001 ; 107 (1) : E8.

158. **Heil PM, Volc-Platzer B, Karlhofer F, Gebhart W, Huber WD, Benesch T, et al.**

Transglutaminases as diagnostically relevant autoantigens in patients with gluten sensitivity.

*J Dtsch Dermatol Ges* 2005; 3 (12): 974-8.

159. **Korponay-Szabo IR, Dahlbom I, Laurila K, Koskinen S, Woolley N, Partanen J et al.**

Elevation of IgG antibodies against tissue transglutaminase as a diagnostic tool for celiac disease in selective IgA deficiency.

*Gut* 2003; 52 (11): 1567-71.

160. **North American Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition.**

Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.

*J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40 (1): 1-19.

161. **Bürgin-Wolff A, Hadziselimovic F.**

Celiac disease.

*THE LANCET*. October 25, 2003. Vol 362. p 1418.

162. **Elson CO, Ballew M, Barnard JA, et al.**

NIH consensus development conference statement: celiac disease final statement 2004.

Available: <http://consensus.nih.gov/previousstatements.htm>. Accessed March 4, 2005.

163. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al.

Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.

*J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005; 40 :1 -19.*

164. Patey-Mariaud De Serre N, Verkarre V, Cellier C et al.

Diagnostic étiologique d'une atrophie villositaire.

*Gastroentérologie Clin Bio, 2000,24 : 436-446.*

165. Kelly CP, Feighery CF, Gallagher RB, Weir DG.

Diagnosis and treatment of gluten-sensitive enteropathy.

*Adv Intern Med 1990; 35: 341-63.*

166. Volta U.

Malattia celiaca.Recenti acquisizioni su patogenesi, diagnostica e presentazione clinica.

Recenti Prog med 1999; 90(1): 37-44.

167. Hofenberg EJ, Bao F, Eisenbarth GS, Uhlborn C, Haas JE, Sokol RJ et al.

Transglutaminase antibodies in children with a genetic risk for celiac disease.

*J Pediatr 2000 Sept; 137(3): 356-60.*

168. Murray JA.

The widening spectrum of celiac disease.

*Am J Clin Nutr 1999;69:354-65.*

169. **Hin H, Bird G, Fisher P, Mahy N, Jewell D.**

Coeliac disease in primary care: case finding study.

*BMJ 1999; 318(7177): 164-7.*

170. **Weizman Z, Ben-Zion YZ, Binsztok M, Maor E, Proath A.**

Correlation of clinical characteristics and small bowel histopathology in celiac disease.

*J Pediatr Gastroenterol Nutr 1997; 24(5): 555-8.*

171. **Groupe d'Etude et de Recherche sur la maladie coeliaque 2001.**

Disponible sur : [www.Maladiecoeliaque.com](http://www.Maladiecoeliaque.com)

172. **Collin C. Barker, Craig Mitton, Gareth Jevon and Thomas Mock.**

Can Tissue Transglutaminase Antibody Titers Replace Small-Bowel Biopsy to diagnose Celiac Disease in select pediatric populations?

*Pediatrics 2005; 115: 1341-1346.*

173. **Bürgin-Wolff A, Dahlbom I, Hadziselimovic F, Petersson CJ.**

Antibodies against human tissue transglutaminase and endomysium in diagnosing and monitoring coeliac disease.

*Scand J Gastroenterol 2002; 37: 685-91.*

174. **Hadziselimovic F, Bürgin-Wolff A.**

Coeliac disease.

*Lancet 1998; 351: 62-63.*

175. **Rostom A, Dube C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garrity C et al.**

The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review.

*Gastroenterology 2005 Apr; 128(4 Suppl 1): S38-S46.*

176. **Picarelli A, Maiuri L, Mazzilli MC, et al.**

Gluten-sensitive disease with mild enteropathy.

*Gastroenterology 1996; 111: 608-16.*

177. **Kaukinen K, Maki M, Partanen J, Sievanen H, Collin P.**

Celiac disease without villous atrophy: revision of criteria called for.

*Dig Dis Sci 2001; 46:879-87.*

178. **Peracchi M, Trovato C, Longhi M, et al.**

Tissue transglutaminase antibodies in patients with end-stage heart failure.

*Am J Gastroenterol 2002; 97: 2850-54.*

179. **Vecchi M, Folli C, Donato MF, Formenti S, Arosio E, de Franchis R.**

High rate of positive anti-tissue transglutaminase antibodies in chronic liver disease: role of liver decompensation and of the antigen source.

*Scand J Gastroenterol 2003; 38: 50-54.*

180. **Auricchio S, Marsh MN.**

Compliance of adolescents with coeliac disease with a gluten free diet.

*Gut 1991; 32: 881-85.*

181. **McNicholl B, Egan-Mitchell B, Fottrell PF.**

Variability of gluten intolerance in treated childhood celiac disease.

*Gut, 1979, 20: 126-132.*

182. **Della Morte MA, Sala MR, Morelli P, Meschi V, Silva A, Valli F.**

La malattia celiaca e l'evoluzione nella sua diagnosi. Confronti ed esperienze di un reparto pediatrico ospedaliero (1975-1992).

*Pediatr Med Chir 1992; 14(3): 251-71.*

183. **Troncone R, Greco L, Auricchio S.**

Gluten-sensitive enteropathy.

*Pediatr Clin North Am 1996; 43(2): 355-73.*

184. **Peters U, Askling J, Gridley G, Ekbom A, Linet M.**

Causes of death in patients with celiac disease in a population-based Swedish cohort.

*Arch Intern Med 2003; 163: 1566-1572.*

185. **West J, Logan RF, Smith CJ, Hubbard RB, Card TR.**

Malignancy and mortality in people with coeliac disease : population based cohort study.

*BMJ 2004 ; 329 (7468) : 716-9.*

186. **West J, Logan RF, Smith CJ, Hubbard RB, Card TR.**

Malignancy and mortality in people with type 1 diabetes mellitus: to screen or not, to treat or not?

*Horm Res. 2002; Suppl 1: 97-100.*

187. **Gemme G, Vignolo M, Nasselli A, Garzia P.**

Linear growth and skeletal maturation in subjects with celiac disease.

*J Peadiatr Gastroenterol Nutr 1999; 29: 339-42.*

188. **Hozyasz KK.**

Re: Pregnancy outcomes in celiac women.

*Am J Gastroenterol 2000; 95: 1373.*

189. **Holmes GK, Prior P, Lane MR, Pope D, Allan RN.**

Malignancy in celiac disease—effect.

*Gut 1989; 30: 333-8.*

190. **Bonamico M, Scire G, Mariani P, Pasquino AM, Triglione P, Scaccia S, et al.**

Short stature as the primary manifestation of monosymptomatic celiac disease.

*J Pediatr Gastroenterol Nutr 1992; 14:12-6.*

191. **Cacciari E, Corazza GR, Salardi S, Pascucci MG, Tacconi M, Cicognani A, et al.**

What will be the adult height of coeliac patients?

*Eur J Pediatr 1999; 150:407-9.*

192. **Groll A, Candy DC, Preece MA, Tanner JM, Harries JT.**

Short stature as the primary manifestation of coeliac disease.

*Lancet 1980; 2:1097-1099.*

193. **Tumer L, Hasanoglu A, Aybay C.**

Endomysium antibodies in the diagnosis of celiac disease in short-statured children with no gastrointestinal symptoms.

*Pediatr Int 2001;43:71-73.*

194. **Baudon JJ, Chevalier J, Boccon-Gibod L, Johanet MAC, Cosnes J.**

Outcome of infants with celiac disease.

*Gastroentérologie clinique et biologique. Vol 29-N°11 - November 2005; p. 1097-1102.*

195. **Bardella MT, Molteni N, Prampolini L, et al.**

Need for follow up in coeliac disease.

*Arch Dis Child. 1994; 70:211 -213.*

196. **Cosnes J, Cosnes C, Cosnes A, Contou JF, Carbonnel DF, Beaugerie L, Gendre JP.**

Undiagnosed celiac disease in childhood.

*Gastroentérologie clinique et biologique. Vol 26- N° 6-7 - Juin 2002. p 616 - 623.*

197. **Ceccarelli M, Caiulo VA, Cortigiani L, Toscanelli A.**

Prevalenza della malattia celiaca in bambini con bassa statura in assenza di altra sintomatologia.

*Pediatr Med Chir 1990; 12(5): 467-8.*

198. **Bosio L, Barera G, Mistura L, Sassi G, Bianchi C.**

Growth acceleration and final height after delayed diagnosis of celiac disease.

*J Pediatr Gastroenterol Nutr 1990; 11: 324-9.*

199. **De Lorenzo A, Di Campli C, Andreoli A, Sasso GF, Bonamico M, Gasbarrini A.**

Assessment of body composition by bioelectrical impedance in adolescent patients with celiac disease.

*Am J Gastroenterol 1999 Oct; 94(10): 2951-5.*

200. **Diletta Giovenale, MD, Cristina Meazza, PhD, Giuliana M et al.**

The Prevalence of Growth Hormone Deficiency and Celiac Disease in Short Children.

*Clinical Medicine & Research 2006; Volume 4, Number 3: 180-183.*

201. **Growth Hormone Research Society.**

Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society.

*J Clin Endocrinol Metab 2000;85:3990-3993.*

202. **Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, Robertson J, Rallison M.**

Utah Growth Study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency.

*J Pediatr 1994; 125:29-35.*

203. **Thomas M, Massa G, Craen M, de Zegher F, Bourguignon JP et al.**

Prevalence and demographic features of childhood growth hormone deficiency in Belgium during the period 1986-2001.

*Eur J Endocrinol 2004; 151:67-72.*

204. **Ciacci C, Cirillo M, Auriemma G, Di Dato G, Sabbatini F, Mazzacca G.**

Celiac disease and pregnancy outcome.

*Am J Gastroenterol 1996 ; 91 :718-22.*

205. **Collin P, Hallstrom O, Maki M, Viander M, Keyrilainen O.**

Atypical celiac disease found with serologic screening.

*Scand J Gastroenterol 1990; 25(3): 245-50.*

206. **Norgard B, Fonager K, Sorensen HAT, Olsen J.**

Birth outcomes of women with celiac disease: a nationwide historical cohort study.

*Am J Gastroenterol 1999 Sep; 94(9): 2435-40.*

207. **Anderson LA, McMillan SA, Watson RGP, Monaghan P, Gavin AT, Fox C, Murray LJ.**  
Malignancy and mortality in a population-based cohort of patients with celiac disease or 'gluten sensitivity'.  
*World J Gastroenterol* 2007 January 7;13(1):146-151.
208. **Mearin ML, Catassi C, Brousse N, Brand R, Collin P, Fabiani E et al.**  
European multi-centre study on coeliac disease and non-Hodgkin lymphoma.  
*Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 187-194.
209. **Corrao G, Corazza GR, Bagnardi V, Brusco G, Ciacci C, Cottone M et al.**  
Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study.  
*Lancet* 2001; 358: 356-361.
210. **Loftus CG, Loftus EV Jr.**  
Cancer risk in celiac disease.  
*Gastroenterology* 2002; 123: 1726-1729.
211. **Smedby KE, Akerman M, Hildebrand H, Glimelius B, Ekbom A, Askling J.**  
Malignant lymphomas in coeliac disease:evidence of increased risks for lymphoma types other than enteropathy-type T cell lymphoma.  
*Gut* 2005; 54: 54-59.
212. **Card TR, West J, Holmes GK.**  
Risk of malignancy in diagnosed coeliac disease: a 24-year prospective, population based, cohort study.  
*Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 769-775.

213. **Mearin ML, Catassi C, Brousse N, Brand R, Collin P, Fabiani E et al.**  
European multi-centre study on coeliac disease and non-Hodgkin lymphoma.  
*Eur J Gastroenterol Hepatol 2006; 18: 187-194.*
214. **Askling J, Linet M, Gridley G, Halstensen TS, Ekstrom K, Ekbom A.**  
Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis.  
*Gastroenterology 2002; 123: 1428-1435.*
215. **Green PH, Fleischauer AT, Bhagat G, Goyal R, Jabri B, Neugut AI.**  
Risk of malignancy in patients with celiac disease.  
*Am J Med 2003; 115: 191-195.*
216. **Sandforth F, Janicke I, Luders CJ, Niedobietek F, Stein H, Stolpmann HJ et al.**  
Inzidenz der einheimischen sprue/zoliakie in Berlin (West). Eine prospektive untersuchung mit kurzer falldiskussion.  
*Z Gastroenterol 1991; 29(7): 327-32.*
217. **Luti L, Favre C, Ughi C, Massei F, Di Leo G, Zanazzo G et al.**  
Due casi di malattica celiaca ad espressione tardiva in 2 casi di limfoma intestinale tipo Burkitt.  
*In: Temi "caldi" in gastroenterologia ed epatologia pediatrica. Esperienze italiane e francofone a confronto ( 1997: Pisa) Roma: Cpa Divisione congressi, 1997: 19.*
218. **Mathus – Vliegen EM, Van Halteren H, Tytgat GN.**  
Malignant lymphoma in celiac disease: various manifestatons with distinct symptomatology and prognosis?  
*J Intern Med 1994; 236(1): 43-9.*

219. Wright DH.

The major complications of celiac disease.

*Baillieres Clin Gastroenterol 1995; 9(2): 353-67.*

220. Metzger MH, Heier M, Maki M, Bravi E, Schneider A, Lowel H, Illig T et al.

Mortality excess in individuals with elevated IgA anti-transglutaminase antibodies: the KORA/MONICA Augsburg cohort study 1989-1998.

*Eur J Epidemiol 2006; 21: 359-365.*

221. Bassotti G, Castellucci G, Betti C, Fusaro C, Cavalletti ML, Bertotto A et al.

Abnormal gastrointestinal motility in patients with celiac sprue.

*Dig Dis Sci 1994; 39(9): 1947-54.*

222. Da Silva Kotze LM, Nishihara RM, da Rosa Utiyama SR, Piovezan GC, Kotze LR.

Thyroid disorders in Brazilian patients with celiac disease.

*J Clin Gastroenterol 2006; 40: 33-36.*

223. Jokinen J, Peters U, Maki M, Miettinen A, Collin P.

Celiac sprue in patients with chronic oral mucosa symptoms.

*J Clin Gastroenterol 1998; 26(1): 23-6.*

224. Larizza D, Calcaterra V, De Giacomo C, De Silvestri A, Asti M, Badulli C et al.

Celiac disease in children with autoimmune thyroid disease.

*J Pediatr 2001 Nov; 139(5): 738-40.*

225. Bardella, M. T., M. Vecchi, D. Conte, E. Del Ninno, M. Fraquelli et al.

Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease.

*Hepatology 1999, 29:654-657.*

226. **Hagander, B., N. O. Berg, L. Brandt, A. Norden, K. Sjolund, and M. Stenstam.** Hepatic injury in adult coeliac disease.  
*Lancet* 1997;270-272.
227. **Lindgren, S., K. Sjoberg, and S. Eriksson.**  
Unsuspected coeliac disease in chronic 'cryptogenic' liver disease.  
*Scand. J. Gastroenterol* 1994. 29:661-664.
228. **Fine, K. D., F. Ogunji, Y. Saloum, S. Beharry, J. Crippin, and J. Weinstein.**  
Celiac sprue: another autoimmune syndrome associated with hepatitis C.  
*Am. J. Gastroenterol* 2001. 96:138-145.
229. **Sjoberg, K., S. Lindgren, and S. Eriksson.**  
Frequent occurrence of non-specific gliadin antibodies in chronic liver disease.  
Endomysial but not gliadin antibodies predict coeliac disease in patients with chronic liver disease.  
*Scand. J. Gastroenterol* 1997. 32:1162-1167.
230. **Vivas S, Ruiz de Morales JM, Martinez J et al.**  
Human recombinant anti-transglutaminase antibody testing is useful in the diagnosis of silent coeliac disease in a selected group of at-risk patients.  
*Eur. J. Gastroenterol. Hepatol* 2003. 15:479-483.
231. **Volta U, De Franceschi L, Molinaro N, Cassani F et al.**  
Frequency and significance of anti-gliadin and anti-endomysial antibodies in autoimmune hepatitis.  
*Dig. Dis. Sci.* 1998. 43:2190-2195.

232. **Chatzicostas C, Roussomoustakaki M, Drygiannakis D et al.**

Primary biliary cirrhosis and autoimmune cholangitis are not associated with celiac disease in Crete.

*BMC Gastroenterol 2002. 2:5.*

233. **Dickey W, McMillan SA and Callender ME.**

High prevalence of celiac sprue among patients with primary biliary cirrhosis.

*J. Clin. Gastroenterol 1997. 25:328-329.*

234. **Floreani A, Betterle C, Baragiotta A, Martini S et al.**

Prevalence of coeliac disease in primary biliary cirrhosis and of antimitochondrial antibodies in adult celiac disease patients in Italy.

*Dig. Liver Dis 2002. 34:258-261.*

235. **Gillett HR, Cauch-Dudek K, Jenny E, Heathcote EJ, and Freeman HJ.**

Prevalence of IgA antibodies to endomysium and tissue transglutaminase in primary biliary cirrhosis.

*Can. J. Gastroenterol 2000. 14:672-675*

236. **Kingham JG and Parker DR.**

The association between primary biliary cirrhosis and celiac disease: a study of relative prevalences.

*Gut 1998. 42:120-122*

237. **Sorensen H T, Thulstrup AM, Blomqvist P et al.**

Risk of primary biliary liver cirrhosis in patients with coeliac disease: Danish and Swedish cohort data.

*Gut 1999. 44:736-738.*

238. **Vecchi, M., C. Folli, M. F. Donato, S. Formenti, E. Arosio, and de R. Franchis.**  
High rate of positive anti-tissue transglutaminase antibodies in chronic liver disease. Role of liver decompensation and of the antigen source.  
*Scand. J. Gastroenterol* 2003. 38:50-54
239. **Volta U, Rodrigo L, Granito A, Petrolini N, Muratori P et al.**  
Celiac disease in autoimmune cholestatic liver disorders.  
*Am. J. Gastroenterol* 2002. 97:2609-2613
240. **Holmes GK, Prior P, Lane MR, Pope D, Allan RN.**  
Malignancy in celiac disease—effect.  
*Gut* 1989; 30: 333-8.
241. **Volta U, Bellentani S, Bianchi FB, Brandi G, De Franceschi L, Miglioli L et al.**  
High prevalence of celiac disease in Italian general population.  
*Dig Dis Sci* 2001 Jul; 46(7): 1500-5.
242. **Carlsson AK, Axelsson IEM, Borulf SK, et al.**  
Prevalence of IgA antiendomysium and IgA antigliadin autoantibodies at diagnosis of insulin -dependent diabetes mellitus in swedish children and adolescents.  
*Pediatrics*. 1999; 103: 1248-1252.
243. **Mora S, Barera G, Ricotti A et al.**  
Reversal of low bone density with a gluten-free diet in children and adolescents with celiac disease.  
*Am J Clin Nutr*, 1998, 67:477-481.

244. **Vasquez H, Mazure R, Gonzalez D, Flores D, Pedreira S, Niveloni S et al.**  
Risk of fractures in celiac disease patients: a cross-sectional, case-control study.  
*Am J Gastroenterol 2000 Jan; 95(1): 183-9.*
245. **Barera G, Mora S, Brambilla P, Ricotti A, Menni L, Beccio S et al.**  
Body composition in children with celiac disease and the effects of a gluten-free diet: a prospective case-control study.  
*Am J Clin Nutr 2000 Jul; 72(1): 71-5.*
246. **De Lorenzo A, Di Campli C, Andreoli A, Sasso GF, Bonamico M, Gasbarrini A.**  
Assessment of body composition by bioelectrical impedance in adolescent patients with celiac disease.  
*Am J Gastroenterol 1999 Oct; 94(10): 2951-5.*
247. **Mora S, Barera G, Beccio S, Menni L, Proverbio MC, Bianchi C et al.**  
A prospective, longitudinal study of the long-term effect of treatment on bone density in children with celiac disease.  
*J Pediatr 2001 Oct; 139(4):516-21.*
248. **Volta U.**  
Malattia celiaca.Recenti acquisizioni su patogenesi, diagnostica e presentazione clinica.  
*Recenti Prog med 1999; 90(1): 37-44.*
249. **Carlsson AK, Axelsson IEM, Borulf SK, et al.**  
Prevalence of IgA antiendomysium and IgA antigliadin autoantibodies at diagnosis of insulin -dependent diabetes mellitus in swedish children and adolescents.  
*Pediatrics. 1999; 103: 1248-1252.*
-

250. **Gillett PM, Gillet HR, Israel DM et al.**

High prevalence of celiac disease in patients with type 1 diabetes detected by antibodies to endomysium and tissue transglutaminase.

*Can J Gastroenterol. 2001; 15: 297-301.*

251. **Araùjo J, Pontes da Silva GA, Montenegro de Melo F.**

Serum prevalence of celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus.

*J Pediatr (Rio J). 2006; 82(3):210-4.*

252. **Cosnes J, Cosnes C, Cosnes A, Contou JF, Carbonnel DF, Beaugerie L, Gendre JP.**

Undiagnosed celiac disease in childhood.

*Gastroentérologie clinique et biologique. Vol 26- N° 6-7 - Juin 2002. p 616 - 623.*

253. **Sategna GC, Solerio E, Scaglione N, Aimo G, Mengozzi G.**

Duration of gluten exposure in celiac disease does not correlate with the risk for autoimmune disorders.

*Gut 2001; 49: 502-5.*

254. **Ventura A, Magazzu G, Greco L.**

Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disease with celiac disease.

SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease.

*Gastroenterol 1999; 117: 297-303.*

255. **Jaeger C, Hatziagelaki E, Petzoldt R, Bretzel RG.**

Comparative analysis of organ-specific autoantibodies and celiac disease-associated antibodies in type 1 diabetic patients, their first-degree relatives and healthy control subjects.

*Diabetes care 2001 Jan; 24(1): 27-32.*

256. **Auricchio S, Greco L, Troncone R.**

Glute-sensitive enteropathy in childhood.

*Pediatr Clin North Am 1988; 35(1): 157-87.*

257. **Chiaravalloti G, Ughi C, Maggiore G, Ventura A.**

L'insorgenza delle malattie autoimmuni nei soggetti celiaci dipendi dalla durata dell'espozine al glutine.

*In: Temi "caldi" in gastroenterologia ed epatologia pediatrica. Esperienze italiane e francofone a confronto (1997: Pisa). Roma: Cpa Divisione congressi. 1997:15.*

258. **Collin P, Hallstrom O, Maki M, Viander M, Keyrilainen O.**

Atypical celiac disease found with serologic screening.

*Scand J Gastroenterol 1990; 25(3): 245-50.*

259. **Della Morte MA, Sala MR, Morelli P, Meschi V, Silva A, Valli F.**

La malattia celiaca e l'evoluzione nella sua diagnosi. Confronti ed esperienze di un reparto pediatrico ospedaliero (1975-1992).

*Pediatr Med Chir 1992; 14(3): 251-71.*

260. **Ramos Da Rosa Utiyama S, Da Silva Kotze LM, Mitsunori Nishihara R et al.**

Spectrum of antibodies in celiac patients and relatives.

*Dig Dis Sci 2001 Dec; 46(12): 2624-30.*

261. **Kelly CP, Feighery CF, Gallagher RB, Weir DG.**

Diagnosis and treatment of gluten-sensitive enteropathy.

*Adv Intern Med 1990; 35: 341-63.*

262. **Koletzko S, Buring-Wolff A, Koletzko B, Knapp M, Burger W, Gruneklee D.**  
Prevalence of celiac disease in diabetic children and adolescents. A multicentre study.  
*Eur J Pediatr. 1988; 148: 113-7.*
263. **Cerutti F, Bruno G, Sacchetti C, Rabbone I, Cavallo F, Ansaldi N.**  
Risk for silent celiac disease is higher in diabetic children with a diabetic sibling than in sporadic cases.  
*Diabetes care 2000 Jul; 23(7): 1027-8.*
264. **Hummel M, Bonifacio E, Stern M, Dittler J, Schimmel A, Ziegler AG.**  
Development of celiac disease-associated antibodies in offspring of parents with type 1 diabetes.  
*Diabetologia 2000 Aug; 43(8): 1005-11.*
265. **Mohn A, Cerruto M, Iafusco D, Prisco F, Tumini S, Stoppoloni O et al.**  
Celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: importance of hypoglycaemia.  
*J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001; 32(1): 37-40.*
266. **Brook LS.**  
Diagnosing celiac disease in 2002: who, why and how?  
*Pediatrics. 2002; 109: 952-4.*
267. **Collin P, Kaukinen K, Valimaki M, Salmi J.**  
Endocrinological disorders and celiac disease.  
*Endocr Rev. 2002; 23: 464-83.*

268. **Carroccio A, Vitale G, Di prima L, Chifari N, Napoli S, La Russa C, et al.**

Comparison of anti-transglutaminase ELISAs and an anti-endomysial antibody assay in the diagnosis of celiac disease: a prospective study.

*Clin Chem. 2002; 48: 1546-50.*

269. **Schober E, Rami B, Granditsch G, Crone J.**

Celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: to screen or not, to treat or not?

*Horm Res. 2002; 57 Suppl 1: 97-100.*

270. **Kordonouri O, Dieterich W, Schuppan D, Webert G, Muller C, Sarioglu N et al.**

Autoantibodies to tissue transglutaminase are sensitive serological parameters for detecting silent celiac disease in patients with type 1 diabetes mellitus.

*Diabet Med. 2000; 17: 441-4.*

271. **Collin P, Salmi J, Hallstrom O, Reunala T, Pasternack A.**

Autoimmune thyroid disorders and coeliac disease.

*Eur J Endocrinol 1994; 130: 137-140.*

272. **Volta U, Ravaglia G, Granito A, Forti P, Maioli F, Petrolini N, Zoli M, Bianchi FB.**

Coeliac disease in patients with autoimmune thyroiditis.

*Digestion 2001; 64: 61-65.*

273. **Da Silva Kotze LM, Nishihara RM, da Rosa Utiyama SR, Piovezan GC, Kotze LR.**

Thyroid disorders in Brazilian patients with celiac disease.

*J Clin Gastroenterol 2006; 40: 33-36.*

274. **Volta U, De Franceschi L, Molinaro N, Tetta C, Bianchi FB.**

Organ-specific autoantibodies in coeliac disease: do they represent an epiphénomène or the expression of associated autoimmune disorders?

*Ital J Gastroenterol Hepatol 1997; 29: 18-21.*

275. **Sefa Guliter, Fahri Yakaryilmaz, Zubeyde Ozkurt, Reyhan Ersoy et al.**

Prevalence of coeliac disease in patients with autoimmune thyroiditis in a Turkish population.

*World J Gastroenterol 2007 March 14;13(10): 1599-1601.*

276. **Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Volta U, Arnone G, Pantieri G et al.**

Increased prevalence of coeliac disease in autoimmune thyroiditis is restricted to aged patients.

*Exp Gerontol 2003; 38: 589-595.*

277. **Larizza D, Calcaterra V, De Giacomo C, De Silvestri A, Asti M, Badulli C et al.**

Celiac disease in children with autoimmune thyroid disease.

*J Pediatr 2001 Nov; 139(5): 738-40.*

278. **Berti I, trevisiol C, Tommasini A, Città A, Neri E, Geatti O et al.**

Usefulness of screening program for celiac disease in autoimmune thyroiditis.

*Dig Dis Sci 2000 Feb; 45(2): 403-6.*

279. **Jokinen J, Peters U, Maki M, Miettinen A, Collin P.**

Celiac sprue in patients with chronic oral mucosa symptoms.

*J Clin Gastroenterol 1998; 26(1): 23-6.*

280. **Cataldo F, Mariano V, Bottaro G, Greco P and Ventura A.**

Celiac disease and selective immunoglobulin A deficiency.

*J. Pediatr 1997. 131:306–308.*

281. **Cataldo F, Marino V, Ventura A, Bottaro G,Corazza GR.**

Prevalence and clinical features of selective immunoglobulin A deficiency in celiac disease: an Italian multicentre study.

*Italian Society of Paediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP) and "Club del Tenue" Working Groups on Coeliac Disease. Gut 1998 ; 42 (3) : 362–5.*

282. **Cellier C, Delabesse E, Helmer C et al.**

Refractory sprue, celiac disease, and enteropathy–associated T-cell lymphoma.

*Lancet 2000. 15:356:203–208.*

283. **Heneghan MA, Stevens FM, Cryan EM, Warner RH and McCarthy CF.**

Celiac sprue and immunodeficiency states: a 25–year review.

*J. Clin. Gastroenterol 1997. 25:421–425.*

284. **Kumar V, Jarzabek-Chorzecka M, Sulej J, Karnewska K, Farrzli T and Jablonska S.**

Celiac disease and Immunoglobulin A Deficiency: How Effective are the Serological Methods of Diagnosis?

*Clinical And Diagnostic Laboratory Immunology, Nov 2002, p. 1295–1300.*

285. **Cataldo F, Lio D, Marino V, Picarelli A, Ventura A, Corazza GR et al.**

IgG (1) antiendomysium and IgG antitissue transglutaminase (anti-tTG) antibodies in celiac patients with selective IgA deficiency.

*Gut 2000. 47:366–369.*

286. Prince HE, Norman GL and Binder WL.

Immunoglobulin A (IgA) deficiency and alternative celiac disease-associated antibodies in sera submitted to a reference laboratory for endomysial IgA testing.

*Clin Diagn Lab Immunol 2000; 7 : 192-196.*

287. Bonamico M, Mariani P, Danesi HM, et al.

Prevalence and clinical picture of celiac disease in Italian Down syndrome patients: a multicenter study.

*J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001; 33: 139-43 / 86).*

288. Carlsson A, Axelsson I, Borulf S et al.

Prevalence of IgA-antigliadin antibodies and IgA-antiendomysium antibodies related to celiac disease in children with Down syndrome.

*Pediatrics 1998; 101: 272-275.*

289. Carnicer J, Farre C, Varea V, Vilar P, Moreno J, Artigas J.

Prevalence of coeliac disease in Down's syndrome.

*Eur J Gastroenterol Hepatol 2001; 13: 263-67.*

290. Jansson U, Johansson C.

Down syndrome and celiac disease.

*J Pediatr Gastroenterol Nutr 1995; 21: 443-445.*

291. Roizen NJ, Patterson D.

Down's syndrome.

*Lancet 2003; 361: 1281-1289.*

292. **Babron MC, Nilsson S, Adamovic S, Naluai AT, Wahlstrom J, Ascher H et al.**  
Meta and pooled analysis of European coeliac disease data.  
*Eur J Hum Genet* 2003; 11: 828-834.
293. **Liu J, Juo SH, Holopainen P, Terwilliger J, Tong X, Grunn A, Brito M, Green P et al.**  
Genomewide linkage analysis of celiac disease in Finnish families.  
*Am J Hum Genet* 2002; 70: 51-59.
294. **Morris MA, Yiannakou JY, King AL, Brett PM, Biagi F, Vaughan R, Curtis D et al.**  
Coeliac disease and Down syndrome: associations not due to genetic linkage on chromosome 21.  
*Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 177-180.
295. **Bonamico M.**  
Which is the best screening test for celiac disease in Down syndrome children?  
*J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005.
296. **Cohen WI.**  
Health care guidelines for individuals with Down syndrome: 1999 revision.  
*Down Syndrome Quar* 1999; 4: 1-15.
297. **Bonamico M, Bottaro G, Pasquino AM, Caruso-Nicoletti M et al.**  
Celiac disease and Turner syndrome.  
*J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26(5) : 496-9.
298. **Ivarsson SA, Carlsson A, Bradberg A et al.**  
Prevalence of coeliac disease in Turner syndrome.  
*Acta Paediatr* 1999; 88: 933-936.

299. **Hadjivassiliou M, Gibson A, Davies-Jones GAB, Lobo AJ, Stephenson TJ et al.**

Does cryptic gluten sensitivity play a part in neurological illness?

*The Lancet* 1996, 347: 369-71.

300. **Cooke WT, Holmes GKT.**

Neurological and psychiatric complications.

*In: Coeliac disease. London: Churchill Livingstone, 1984: 197-213.*

301. **Mayer M, Greco L, Troncone R, Auricchio S, Marsh MN.**

Compliance of adolescents with coeliac disease with a gluten free diet.

*Gut* 1991; 32: 881-85.

302. **Lahat E, Broide E, Leshem M, Evans S, Scapa E.**

Prevalence of celiac antibodies in children with neurologic disorders.

*Pediatr Neurol* 2000 May; 22(5):393-6.

303. **Fois A, Vascotto M, Di Bartolo RM, Di Marco V.**

Celiac disease and epilepsy in pediatric patients.

*Childs Nerv Syst* 1994; 10(7): 450-4.

304. **Chiaravalloti G, Guerrini R, Balsano L, Battini R, Ughi C.**

Prevalenza della celiachia in un gruppo di pazienti con disturbi neurologici o psichiatrici.

*In: Termi "caldi" in gastroenterologia ed epatologia pediatrica. Esperienze italiane e francofone a confronto (1997: Pisa). Roma: cpa Divisione congressi, 1997:38.*

305. **Wright DH.**

The major complications of celiac disease.

*Baillieres Clin Gastroenterol* 1995; 9(2): 353-67.

306. **Jackson PT, Glasgow JF, Thom R.**

Parents' understanding of coeliac disease and diet.

*Arch Dis Child.* 1985; 60:672 -674.

307. **Baudon JJ, Chevalier J, Boccon-Gibod L, Johanet MAC, Cosnes J.**

Outcome of infants with celiac disease.

*Gastroentérologie clinique et biologique* 2005.29(11) :1097-1102.

308. **Chartrand LJ, Russo PA, Duhaime AG, Seidman EG.**

Wheat starch intolerance in patients with celiac disease.

*J Am Diet Assoc* 1997;97(6):612-8.

309. **Kelly CP, Feighery CF, Gallagher RB, Weir DG.**

Diagnosis and treatment of gluten-sensitive enteropathy.

*Adv Intern Med* 1990; 35: 341-63.

310. **Troncone R, Greco L, Auricchio S.**

Gluten-sensitive enteropathy.

*Pediatr Clin North Am* 1996; 43(2): 355-73.

311. **Kolsteren MMP, Koopman HM, Schalekamp G, Mearin L.**

Health-related quality of life in children with celiac disease.

*J Pediatr* 2001 Apr; 138(4):593-5.

312. **Bardella MT, Molteni N, Prampolini L, et al.**

Need for follow up in coeliac disease.

*Arch Dis Child.* 1994; 70:211 -213.

313. **Rashid M, Cranney A, Zarkadas M, Graham ID et al.**

Celiac Disease: Evaluation of the Diagnosis and Dietary Compliance in Canadian Children.

*PEDIATRICS Vol. 116 No. 6 December 2005, pp. e754-e759.*

314. **Anson O, Weizman Z, Zeevi N.**

Celiac disease: parental knowledge and attitudes of dietary compliance.

*Pediatrics. 1990;85:98-103.*

315. **Anderson RP, Degano P, Godkin AJ, Jewell DP, Hill AVS.**

In vivo antigen challenge in celiac disease identifies a single transglutaminase modified peptide as the dominant A-gliadin T-cell epitope.

*Nat Med 2000; 6: 337-42.*

316. **Arentz-Hansen H, Körner R, Molberg Ø, et al.**

The intestinal T cell response to alpha-gliadin in adult celiac disease is focused on a single deamidated glutamine targeted by tissue transglutaminase.

*J Exp Med 2000; 191: 603-12.*

317. **Akobeng AK, Ramanan AV, Buchan I, Heller R F.**

Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies.

*Arch Dis Child 2006; 91:39-43. Doi: 10.1136/adc.2005.082016.*

318. **Ascher H, Krantz I, Rydberg L, et al.**

Influence of infant feeding and gluten intake on coeliac disease.

*Arch Dis Child 1997;76:113-17.*

319. **Auricchio S, Follo D, de Ritis G, et al.**

Does breast feeding protect against the development of clinical symptoms of celiac disease in children?

*J Pediatr Gastroenterol Nutr 1983; 2:428-33.*

320. **Greco L, Auricchio S, Mayer M, et al.**

Case control study on nutritional risk factors in celiac disease.

*J Pediatr Gastroenterol Nutr 1988; 7:395-9.*

321. **Hanson LA, Korotkova M, Haversen L, et al.**

Breast-feeding, a complex support system for the offspring.

*Pediatr Int 2002; 44:347-52.*

322. **Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, et al.**

Breast-feeding protects against celiac disease.

*Am J Clin Nutr 2002; 75:914-21.*

323. **Peters U, Schneeweiss S, Trautwein EA, et al.**

A case-control study of the effect of infant feeding on celiac disease.

*Ann Nutr Metab 2001;45:135-42.*

324. **Sollid LM.**

Breastmilk against coeliac disease.

*Gut 2002;51:767-8.*

325. **Juto P, Meeuwisse G, Mincheva-Nilsson L.**

Why has coeliac disease increased in Swedish children?

*Lancet* 1994; 343: 1372.

326. **Cellier C, Flobert C, Cormier C, Roux C, Schmitz J.**

Severe osteopenia in symptom-free adults with a childhood diagnosis of celiac disease.

*Lancet* 2000 ; 355 :806-7.

327. **Ferguson A, Arranz E, O'mahony S.**

Clinical and pathological spectrum of celiac disease-active, silent, latent, potential.

*Gut*, 1993; 34:150-151.