

*Patient management
in gluten-related
disorders: From the
best diagnosis to the
best diet*

Thomas Bazin

Hôpital Ambroise Paré, Service
d'hépatogastro-entérologie, 9 avenue
Charles de Gaulle, 92100 Boulogne-
Billancourt

@ Correspondance : T. Bazin
thomas.bazin@aphp.fr

Cet article reprend les contributions du symposium des laboratoires Dr. Schär, intitulé *Prise en charge des pathologies liées au gluten : du bon diagnostic au bon régime*, tenu lors des JFHOD 2021 100 % Digitales, le 18 mars 2021. Orateurs : Christophe Cellier, Paris, France ; David Sanders, Sheffield, United Kingdom ; Nick Trott, Sheffield, United Kingdom. Modérateurs : Christophe Cellier, Paris, France.

Prise en charge des pathologies liées au gluten : du bon diagnostic au bon régime

▼ Résumé

Le diagnostic de la maladie cœliaque ne pose pas de problème, quand cette pathologie est évoquée. Le risque est plutôt de ne pas l'évoquer, en cas de manifestations cliniques ou biologiques non évidentes. La prise en charge thérapeutique est simple en théorie, mais particulièrement complexe en pratique. Plusieurs leviers permettent d'optimiser le régime sans gluten, les symptômes et la qualité de vie. Le régime sans gluten est en réalité multiple : dans la maladie cœliaque « classique », il est relativement bien connu. En cas de résistance au régime, une option est l'hypersélectivité, encore plus restrictive. En cas d'hypersensibilité non cœliaque au gluten ou de syndrome de l'intestin irritable, un régime pauvre en gluten peut suffire. Les complications de la maladie cœliaque peuvent être redoutables ; elles devraient pouvoir être diagnostiquées rapidement en suivant les recommandations de suivi.

• **Mots clés** : maladie cœliaque, hypersensibilité non cœliaque au gluten, régime sans gluten, sprue réfractaire, lymphocytose intra-épithéliale, atrophie villositaire

▼ Abstract

The diagnosis of celiac disease is simple, when this pathology is mentioned. The risk is rather not to mention it, in the event of clinical or biological manifestations which are not obvious. The therapeutic management is simple in theory, but particularly complex in practice. There are several ways for optimizing the gluten-free diet, symptoms and quality of life. The gluten-free diet is actually multiple: in "classic" celiac disease, it is relatively well known. In the event of resistance to the regime, one option is hyper-selectivity, which is even more restrictive. For non-celiac gluten hypersensitivity or irritable bowel syndrome, a low gluten diet may be sufficient. The complications of celiac disease can be daunting; we should be able to diagnose them quickly by following the recommendations for follow-up.

• **Key words**: celiac disease, non-celiac gluten sensitivity, gluten-free diet, refractory sprue, intraepithelial lymphocytosis, villous atrophy

Diagnostic de la maladie cœliaque et de l'hypersensibilité au gluten non cœliaque (Christophe Cellier, Paris, France)

Le suivi du régime sans gluten est un paradoxe : il est suivi par plus de patients hors maladie cœliaque que

de patients effectivement atteints de maladie cœliaque (MC) [1]. Les études se basant sur la sérologie retrouvent une prévalence de la MC comprise entre 0,5 et 2 % dans la population mondiale. La prévalence de l'hypersensibilité au gluten non cœliaque (NCGS), entité nouvelle, n'est pas connue précisément.

Les symptômes digestifs sont présents chez seulement un tiers des

Pour citer cet article : Bazin T. Prise en charge des pathologies liées au gluten : du bon diagnostic au bon régime. Hépatogastro et Oncologie Digestive 2021 ; xx : 1-7. doi : 10.1684/hpg.2021.2189

patients atteints de MC. Le diagnostic doit donc être évoqué même en leur absence, en présence de symptômes extradiigestifs, présents dans 80 % des cas [2]. La MC atypique est en effet protéiforme. Elle peut causer uniquement la classique dermatite herpétiforme, mais également des aphtes récidivants ou des anomalies de l'émail, une ataxie, une dépression. La MC peut aussi provoquer des anomalies biologiques variées : anémie, par carence martiale mais également en folates ou en vitamine B12 dans 20 à 30 % des cas ; élévation des transaminases ; hypoferritinémie ; hypocholestérolémie ; hypoalbuminémie ; taux de prothrombine bas ; déficit vitaminique ou calcique ; hyperparathyroïdie secondaire.

La maladie cœliaque est protéiforme : de très nombreuses situations doivent inciter à la chercher

Il doit être gardé à l'esprit que l'obésité n'écarter en rien le diagnostic : il est estimé aux États-Unis que 30 % des patients adultes atteints de MC sont obèses. De même,

la MC n'est pas uniquement une maladie de l'enfant ou du jeune adulte : environ 20 % des diagnostics sont portés après l'âge de 60 ans.

Seul le dosage des anticorps anti-transglutaminase (TGA) est remboursé en France. En l'absence de déficit en IgA, les IgA anti-TGA ont en effet la meilleure sensibilité et spécificité (98 % et 98 % [3]).

La démarche diagnostique est simple : en cas de suspicion clinique, il est indiqué de réaliser un dosage pondéral en IgA et un dosage des IgA anti-TGA. En présence d'un déficit pondéral en IgA, il est recommandé de doser les IgG anti-TGA, pour le diagnostic et le suivi [4]. En cas de positivité de la sérologie, chez l'adulte les biopsies sont nécessaires pour confirmer le diagnostic.

Les indications de recherche de MC sont synthétisées dans le [tableau 1](#). Il est à noter qu'un patient atteint de diabète de type 1 présentant des symptômes digestifs doit être exploré par endoscopie œso-gastro-duodénale (EOGD) au diagnostic, puis par sérologie régulièrement (la périodicité n'est pas définie dans les recommandations européennes) [4].

TABLEAU 1 • Indications à une recherche de maladie cœliaque.

Endoscopie et biopsies duodénales même en cas de sérologie négative	Indication à une sérologie ; biopsies uniquement en cas de positivité
Diarrhée chronique	Syndrome de l'intestin irritable
Diarrhée avec caractéristiques de malabsorption, en particulier perte de poids	Élévation non expliquée des transaminases
Anémie par carence martiale en l'absence d'autres causes	Symptômes digestifs chroniques sans histoire familiale de MC ou d'antécédent personnel de maladie auto-immune
Symptômes digestifs chez un patient présentant une maladie auto-immune ou un déficit en IgA	Colite microscopique
Retard de croissance	Thyroïdite d'Hashimoto et maladie de Grave
Dermatite herpétiforme prouvée histologiquement	Ostéopénie/ostéoporose
Vidéocapsule endoscopique en faveur d'une atrophie villositaire	Ataxie non expliquée ou neuropathie périphérique
Haut débit stomial (iléo/colostomie) non expliqué	Aphthose récidivante/défauts de l'émail dentaire
	Infertilité, fausses-couches récidivantes, premières règles tardives, ménopause précoce
	Syndrome de fatigue chronique
	Pancréatite aiguë ou chronique après exclusion des autres causes
	Épilepsie ; céphalées et migraines ; troubles de l'humeur ; troubles de déficit de l'attention ; détérioration cognitive
	Hyposplénisme ou asplénie fonctionnelle
	Psoriasis
	Syndrome de Down ou de Turner
	Hémosidérose pulmonaire
	Néphropathie à IgA

Les performances diagnostiques de la sérologie n'étant pas parfaites, quelques pourcents de patients atteints de MC restent séronégatifs. Dans certains cas précis fortement évocateurs et/ou à forte conséquence clinique, une fibroscopie œso-gastro-duodénale (FOGD) avec biopsies est nécessaire même si la sérologie est négative.

Le typage HLA DQ2-DQ8 a une excellente VPN (> 99 %) : il a un intérêt pour exclure la MC, dans quatre situations : 1) chez des patients déjà sous régime sans gluten (RSG), chez qui les anomalies sérologiques et l'atrophie villositaire peuvent être corrigées, et qui ne souhaitent pas réaliser une épreuve de réintroduction du gluten ; 2) quand le diagnostic de MC est incertain (sérologie négative mais histologie compatible) ; 3) distinguer les frères et sœurs chez qui le développement d'une MC est improbable de ceux qui doivent être surveillés ; 4) chez les patients présentant d'autres maladies auto-immunes ou des prédispositions génétiques qui doivent être dépistés pour la MC.

Le typage HLA DQ2-DQ8 ne doit pas être utilisé pour diagnostiquer la maladie cœliaque, mais pour l'exclure

Pour rappel, il n'existe pas d'indication à prescrire des tests de selles, des dosages des quantités réactives d'Ig ou des ImuPro, dont l'intérêt n'est pas démontré et qui peuvent motiver à tort le suivi d'un régime restrictif.

L'endoscopie peut être normale dans un tiers des cas. Les biopsies sont donc systématiques en cas de recherche

de MC. Il est recommandé de réaliser au moins quatre biopsies duodénales, et au moins une biopsie bulbaire en raison de l'existence d'« *ultra-short celiac disease* », limitée au bulbe. L'histologie est le gold-standard diagnostic chez l'adulte. Elle associe une atrophie villositaire (Marsh III) qui peut être totale (IIIc), subtotale (IIlb) ou partielle (IIla), et une lymphocytose intra-épithéliale, qui peut être associée à une hyperplasie des cryptes (Marsh II) ou isolée (Marsh I). L'augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) est considérée comme un des critères histologiques majeurs et indispensables pour le diagnostic. En présence d'une discordance anatomoclinique ou en l'absence d'augmentation des LIE, d'autres causes d'atrophie villositaire (séronégatives) doivent être cherchées. La MC ne représente qu'1 % de ces causes d'atrophie villositaire. Il existe par ailleurs de nombreuses causes d'augmentation des LIE sans atrophie (tableau 2).

Recherche de maladie cœliaque = quatre biopsies duodénales + une biopsie du bulbe au minimum

L'avenir proche n'est toujours pas en faveur d'un diagnostic sans biopsies chez l'adulte. Les recommandations ESPGHAN 2019 (chez l'enfant) le permettent seulement en cas d'Ac anti-TGA > 10N et de symptômes typiques (le typage HLA n'est pas recommandé dans ce cas).

En cas de persistance de symptômes malgré le RSG, la démarche diagnostique est bien codifiée et résumée dans la figure 1. La sprue réfractaire est définie par la

TABLEAU 2 • Diagnostic différentiel de la MC sans ou avec atrophie villositaire.

Absence d'AV et augmentation des LIE	AV ± augmentation des LIE
Hypersensibilité alimentaire	Infections (sprue tropicale, <i>Giardia</i> , maladie de Whipple, <i>Mycobacterium avium complex</i> , entéropathie du Sida)
Pathologie ulcéreuse	Sprue collagène
Infection à <i>Helicobacter pylori</i>	Entéropathie auto-immune
Médicaments (anti-inflammatoires non stéroïdien, inhibiteurs de la pompe à protons)	DICV
Infections (virus, <i>Giardia</i> , <i>Cryptosporidium</i>)	MICI (Crohn)
Dysrégulation immunitaire	Médicaments (colchicine, olméstartan, losartan, mycophénolate mofétil)
DICV	Radiothérapie
Maladie du greffon contre l'hôte	Immunothérapie
MICI	Gastroentérite à éosinophiles
Pullulation microbienne	Pullulation microbienne
Syndrome de l'anse borgne	Lymphome T associé aux entéropathies
Colite microscopique	Déficit nutritionnel
SII	Amylose
Sensibilité au gluten non cœliaque	

AV : atrophie villositaire. DICV : déficit immunitaire commun variable. LIE : lymphocytes intra-épithéliaux. MICI : maladie inflammatoire chronique intestinale. SII : syndrome de l'intestin irritable.

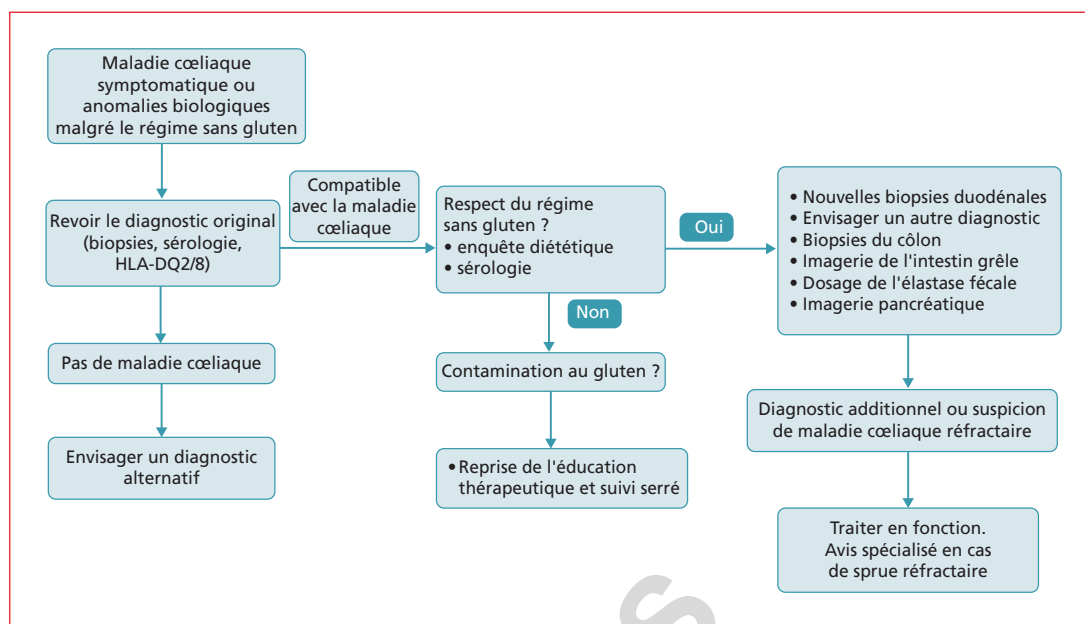


Figure 1 • Démarche diagnostique en cas de persistance de symptômes ou d'anomalies biologiques malgré le régime sans gluten.

persistance d'une AV et d'une augmentation des LIE malgré un RSG bien conduit. Un immunophénotypage lymphocytaire est nécessaire afin de préciser la nature de l'infiltrat, de phénotype normal dans la sprue de type I, clonal dans la sprue de type II (lymphome de faible degré de malignité, intra-épithélial) qui se complique de lymphomes T de haut degré de malignité appelés « *Enteropathy Associated T cell Lymphoma* » (EATL) dans 50 % des cas. Le diagnostic et la prise en charge de ces complications rares nécessitent une relecture anatomopathologique centralisée (Hôpital Necker) et une discussion en RCP centralisée¹.

■ Toute suspicion de sprue réfractaire doit faire l'objet d'une relecture centralisée ■

Le suivi à long terme n'est pas clairement codifié. Il doit comprendre un suivi par un diététicien à adapter au patient, une sérologie à un an du début du RSG avec bilan biologique comprenant un bilan carenciel, et des biopsies de contrôle à deux ans (avis d'expert). Un suivi clinique et biologique de long terme est indiqué dans tous les cas. L'appui des associations de patients est souvent précieux (AFDIAG).

Il est recommandé de réaliser une ostéodensitométrie au diagnostic afin de détecter une ostéopénie, présente dans 50 % des cas. Il n'est pas nécessaire de répéter cet

examen en cas de MC bien contrôlée et d'un résultat normal initialement.

La démarche diagnostique et le suivi du patient atteint de MC font l'objet de recommandations européennes [4]. La NCGS est caractérisée par la présence de symptômes digestifs et extra-digestifs variés, déclenchés par l'ingestion de gluten, disparaissant ou s'améliorant avec l'exclusion du gluten et récidivant à sa réintroduction. Une MC doit bien évidemment être formellement exclue avant de porter ce diagnostic d'exclusion. Il n'existe ni marqueur biologique spécifique ni de corrélation avec le statut HLA. Sa prévalence est inconnue, mais semble plus élevée que celle de la MC [5]. Les manifestations digestives les plus fréquentes sont les ballonnements (87 %) et les douleurs abdominales (83 %). Les manifestations extra-digestives les plus fréquentes sont une diminution du bien-être général (68 %) et la fatigue (64 %) [6, 7]. Aucune complication de la NCGS n'a été décrite à ce jour. Le RSG améliore les symptômes digestifs et extra-digestifs, mais n'est pas remboursé (allocation de 45 euros) dans cette indication. Le régime est donc « à la demande ».

Bénéfices d'un régime sans gluten dans la prise en charge des troubles liés au gluten et au syndrome de l'intestin irritable (David Sanders, Sheffield, Royaume-Uni)

Au Royaume-Uni, sur plus de 1 000 volontaires, 10 % rapportent une sensibilité au gluten ; un patient se présentant chez un médecin comme intolérant au gluten

¹ Réseau CELAC (Centre national Expert des Lymphomes Associés à la maladie Cœliaque) permettant également la discussion des dossiers difficiles (christophe.cellier@aphp.fr ou sherine.khater@aphp.fr).

est atteint d'une authentique MC dans environ 10 % des cas [8]. Il est donc absolument indispensable de repartir de zéro et d'éliminer une MC devant un patient consultant pour des symptômes qu'il associe au gluten.

// Toute plainte liée au gluten = recherche de maladie cœliaque //

Toujours au Royaume-Uni, 13 % des patients suivent un RSG. Ce pourcentage varie de 14,9 % en Australie à 4,3 % en Nouvelle-Zélande, et dépend fortement des effets de mode.

La cause de la NCGS est inconnue. Alors que la MC est associée à des modifications de l'immunité adaptative, il semble que cette hypersensibilité soit liée à des modifications de l'immunité innée. On observe en effet des niveaux élevés de CD14 soluble et des protéines liées au LPS, une réactivité augmentée au LPS et à la flagelline, ainsi que des concentrations sériques augmentées de FABP2, un marqueur de dommages des cellules épithéliales intestinales. De façon intéressante, un régime pauvre en gluten permet de normaliser les niveaux de FABP2 ainsi que les marqueurs d'activation immune dans un sous-groupe de patients. Ces observations ne permettent cependant pas de dépasser le stade de l'association et ne préjugent pas d'un lien de causalité [9].

// Il semble exister des modifications de l'immunité innée chez les patients atteints d'hypersensibilité au gluten non cœliaque //

Dans une méta-analyse récente regroupant onze études de réintroduction, la prévalence de NCGS après une réintroduction de gluten était faible (environ 30 %), et le pourcentage de rechute après un test au gluten ou au placebo était similaire. Cependant, en appliquant les récents critères diagnostiques de Salerno, les patients rigoureusement diagnostiqués *a priori* comme atteints d'une NCGS rechutaient plus fréquemment après réintroduction de gluten que de placebo (40 vs. 24 %, $p = 0,003$) [10]. Ces données incitent à appliquer ces critères diagnostiques, mais leur complexité limite leur utilisation en pratique clinique. La procédure diagnostique complète comporte en effet une évaluation de la réponse clinique au RSG et de la réintroduction du gluten après RSG, la réponse clinique étant évaluée par auto-questionnaire. Une approche empirique reste donc valable chez ces patients.

Concernant l'agent causal impliqué dans la NCGS, on sait que le blé contient bien sûr du gluten mais aussi des fructanes qui sont impliqués dans l'apparition des symptômes. Chez des patients sans MC suivant un RSG de leur propre chef, seule la consommation en aveugle de fructanes aggravait les symptômes digestifs, et pas la consommation de gluten ou de placebo [11]. D'autres

molécules, comme l'agglutinine du germe de blé, les inhibiteurs de l'amylase trypsine et les FODMAPs (*fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols*) [1] sont suspectées d'être responsables des symptômes [12]. Actuellement, il n'existe pas de biomarqueur diagnostique de la NCGS.

Il n'existe pas d'étude face-à-face comparant le RSG et le régime pauvre en FODMAPs dans la NCGS. En pratique, si un patient rapporte des symptômes induits par le gluten, il faut après s'être assuré qu'il ne s'agit pas d'une MC, 1) s'efforcer d'identifier les déclencheurs alimentaires, 2) proposer un régime, le plus simple étant le régime pauvre en gluten.

// Un régime pauvre en gluten est le plus simple et le plus logique en première ligne en cas d'hypersensibilité au gluten non cœliaque //

Il existe un recoupement important entre NCGS et SII, entités difficiles à distinguer en pratique clinique. Diminuer le gluten revient à diminuer la consommation de FODMAPs (notamment de fructanes), notoirement connus pour aggraver les symptômes du SII [11]. On retrouve en population générale des anticorps anti-gliadine isolés chez 10 % des sujets, mais la prévalence augmente à 20 % chez les patients atteints de SII, ce qui encore une fois ne dépasse pas le stade de l'association [13].

Actuellement, en l'absence d'anomalie aux tests standard et sans critères de Salerno, chez un patient présentant des symptômes de SII il n'existe pas d'argument fort en faveur d'un régime plutôt que d'un autre. Les conseils diététiques classiques, le régime pauvre en FODMAPs et le régime pauvre en gluten peuvent être proposés, éventuellement séquentiellement, en fonction du choix du patient [14].

// Un régime pauvre en gluten est une alternative dans le syndrome de l'intestin irritable //

Quel régime pour quel patient ? (Nick Trott, Sheffield, Royaume-Uni)

Le RSG est difficile à suivre. La perception du traitement dans la MC est particulièrement mauvaise, et se situe en deuxième position après l'insuffisance rénale terminale [15]. Les contraintes ressenties sont directement liées à la sévérité des symptômes [16]. L'adhérence au RSG est particulièrement variable selon les pays. Elle est par exemple évaluée à 89 % au Canada contre 40 % en Argentine [17]. Il existe de nombreux freins au suivi effectif du RSG, à différents niveaux. On peut agir au niveau individuel (connaissance de la maladie, motivation) ou interpersonnel (confiance sociale), mais en tant que soignants le niveau organisationnel (disponibilité des

aliments sans gluten), communautaire (reconnaissance sociétale de la maladie) ou réglementaire (étiquetage) est difficile d'accès.

L'instauration d'un RSG doit être attentivement accompagnée, par le médecin responsable du suivi en collaboration avec un diététicien spécifiquement formé. Elle doit suivre quatre étapes principales (figure 2).

Par expérience, les patients ont souvent des conceptions erronées sur la nature même du gluten, et des ordres de grandeur à ne pas dépasser. Il est admis que le seuil en dessous duquel la consommation du gluten est tolérée est de 10 mg par jour. Une baguette contient environ 4 500 mg de gluten.

Le recours à un psychologue doit être envisagé non seulement lorsque la qualité de vie globale est dégradée, mais également à visée motivationnelle [18].

/// L'instauration d'un régime sans gluten est particulièrement contraignante et doit être à la fois spécialisée et personnalisée ///

Les effets sur la santé, négatifs ou positifs, du RSG ne sont connus que par des études observationnelles. Il n'existe aucun argument scientifiquement étayé en faveur d'un risque associé à la consommation de gluten en population générale [19]. En particulier, chez des volontaires asymptomatiques séronégatifs, l'introduction de 14 g de gluten en double aveugle n'induit aucune symptomatologie digestive comparée au placebo [20]. En dehors de l'effet de mode, il n'existe actuellement aucun argument en faveur du RSG chez des sujets asymptomatiques.

/// Le gluten ne semble causer aucun effet chez les volontaires sains ///

En revanche, il est suggéré que le RSG est associé à une consommation plus importante d'arsenic et de mercure, probablement en raison de la consommation accrue de riz en remplacement du blé [21]. Les produits sans gluten sont également plus gras que les produits équivalents contenant du gluten, mais contiennent plus de fibres et moins de sucre [22]. Ceci est directement lié au processus de fabrication des aliments sans gluten et à la recherche d'une palatabilité équivalente à celle des produits conventionnels. Globalement, un RSG déséquilibré sera bien sûr moins sain qu'un régime avec gluten équilibré. Le défi que représente la recherche de cet équilibre global en surcouché de l'éviction du gluten justifie à nouveau un suivi diététique rapproché.

Nous avons vu précédemment qu'un patient atteint de MC non répondeuse cliniquement ou biologiquement devait être pris en charge de façon codifiée. Si le diagnostic de MC est confirmé, sans erreur détectée en première passe diététique, et que les anomalies histologiques persistent, il existe une place pour le RSG dit hypersélectif, très restrictif, qui abaisse le seuil de 10 mg par jour pour tendre vers zéro. Des traces de gluten pourraient en effet être impliquées dans certains cas de non-réponse au RSG standard [23]. Compte tenu de la difficulté de ce régime, il est absolument nécessaire que la première passe diététique soit d'excellente qualité, la correction d'une erreur au RSG classique étant beaucoup plus simple que ce régime hypersélectif. Il s'agit de la dernière étape envisageable avant de poser le diagnostic de sprue réfractaire.

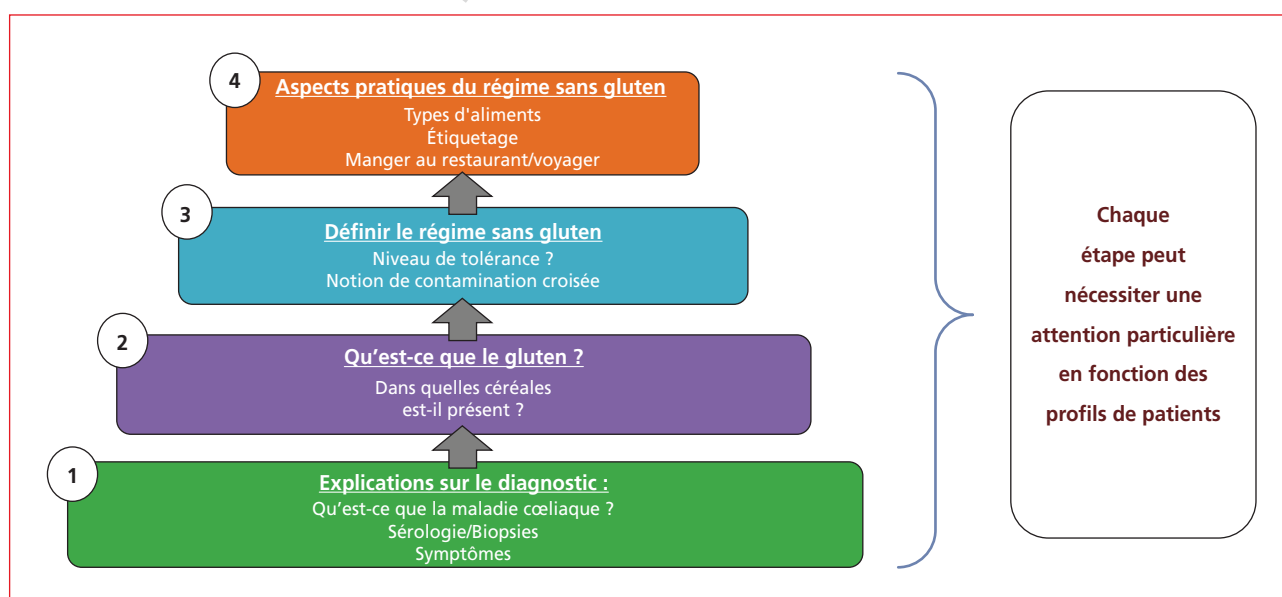


Figure 2 • Étapes de l'éducation au régime sans gluten.

**TAKE HOME MESSAGES**

- La maladie cœliaque peut causer une grande variété de symptômes et d'anomalies biologiques, qui doivent être connus du gastro-entérologue.
- Un dosage pondéral des IgA doit être réalisé en même temps que le dosage des IgA anti-TGA.
- En cas de suspicion de maladie cœliaque compliquée, un avis peut être demandé au réseau CELAC (Centre national Expert des Lymphomes Associés à la maladie Cœliaque).
- L'hypersensibilité non cœliaque au gluten est peu différente en pratique clinique du syndrome de l'intestin irritable, mais présente des particularités certaines.
- Le gluten n'est pas délétère en l'absence de symptôme, et le régime sans gluten n'est pas forcément anodin.

Un régime sans gluten hypersélectif est une option encore plus contraignante en cas de maladie cœliaque réfractaire histologiquement

En cas d'histologie normale, la question de symptômes fonctionnels associés sera posée. Un régime pauvre en FODMAPs pourra être proposé en plus du RSG, encore une fois très encadré puisqu'à fort risque de déséquilibres. Comme dans le SII, mais peut-être plus rapidement en raison des contraintes multipliées, un wash-out de deux à six semaines de tous les FODMAPs sera proposé, suivi d'une réintroduction séquentielle des différentes familles de FODMAPs afin de déterminer un régime personnalisé.

À l'opposé de ce régime hypersélectif, les patients suivant un RSG pour une NCGS ou pour un SII pourront suivre un objectif moins strict, avec un seuil de consommation de l'ordre du gramme par jour. Il a été montré que ce type de régime était efficace, en particulier pour les SII-D (avec diarrhée prédominante) chez qui des IgG anti-gliadine étaient détectés [24].

**Soutien :**

Avec le soutien institutionnel du laboratoire Dr. Schär.

**Liens d'intérêts :**

l'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

- 1 • Rubio-Tapia A, Ludvigsson JF, Brantner TL, *et al.* The prevalence of celiac disease in the United States. *Am J Gastroenterol* 2012 ; 107 : 1538-44.
- 2 • Green PHR, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 1731-1743.
- 3 • Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2010 ; 105 : 2520-4.
- 4 • Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, *et al.* European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United Eur Gastroenterol J* 2019 ; 7 : 583-613.
- 5 • Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, *et al.* The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013 ; 62 : 43-52.
- 6 • Sapone A, Bai JC, Ciacci C, *et al.* Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 2012 ; 10 : 13.
- 7 • Volta U, Bardella MT, Calabrò A, *et al.* An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. *BMC Med* 2014 ; 12 : 85.
- 8 • Aziz I. The Global Phenomenon of Self-Reported Wheat Sensitivity. *Am J Gastroenterol* 2018 ; 113 : 945-8.
- 9 • Uhde M, Ajamian M, Caio G, *et al.* Intestinal cell damage and systemic immune activation in individuals reporting sensitivity to wheat in the absence of coeliac disease. *Gut* 2016 ; 65 : 1930-7.
- 10 • Catassi C, Elli L, Bonaz B, *et al.* Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients* 2015 ; 7 : 4966-77.
- 11 • Skodje GI, Sama VK, Minelle IH, *et al.* Fructan, Rather Than Gluten, Induces Symptoms in Patients With Self-Reported Non-Celiac Gluten Sensitivity. *Gastroenterology* 2018 ; 154 : 529-539.e2.
- 12 • Aziz I, Hadjivassiliou M, Sanders DS. The spectrum of noncoeliac gluten sensitivity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015 ; 12 : 516-26.
- 13 • Sanders DS, Patel D, Stephenson TJ, *et al.* A primary care cross-sectional study of undiagnosed adult coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003 ; 15 : 407-13.
- 14 • Rej A, Aziz I, Tomblom H, *et al.* The role of diet in irritable bowel syndrome: implications for dietary advice. *J Intern Med* 2019 ; 286 : 490-502.
- 15 • Shah S, Akbari M, Vanga R, *et al.* Patient Perception of Treatment Burden Is High in Celiac Disease Compared With Other Common Conditions. *Am J Gastroenterol* 2014 ; 109(9) : 1304-11.
- 16 • Roy A, Minaya M, Monegro M, *et al.* Partner Burden: A Common Entity in Celiac Disease. *Dig Dis Sci* 2016 ; 61 : 3451-9.
- 17 • See JA, Kaukinen K, Makharia GK, *et al.* Practical insights into gluten-free diets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015 ; 12 : 580-91.
- 18 • Sainsbury K, Halmos EP, Knowles S, *et al.* Maintenance of a gluten free diet in coeliac disease: The roles of self-regulation, habit, psychological resources, motivation, support, and goal priority. *Appetite* 2018 ; 125 : 356-66.
- 19 • Lebowitz B, Cao Y, Zong G, *et al.* Long term gluten consumption in adults without celiac disease and risk of coronary heart disease: prospective cohort study. *BMJ* 2017 ; 357 : j1892.
- 20 • Croall ID, Aziz I, Trott N, *et al.* Gluten Does Not Induce Gastrointestinal Symptoms in Healthy Volunteers: A Double-Blind Randomized Placebo Trial. *Gastroenterology* 2019 ; 157 : 881-883.
- 21 • Bulka CM, Davis MA, Karagas MR, *et al.* The Unintended Consequences of a Gluten-free Diet. *Epidemiol Camb Mass* 2017 ; 28 : e24-5.
- 22 • Allen B, Orfila C. The Availability and Nutritional Adequacy of Gluten-Free Bread and Pasta. *Nutrients* 2018 ; 10(10) : 1370.
- 23 • Hollon JR, Cureton PA, Martin ML, *et al.* Trace gluten contamination may play a role in mucosal and clinical recovery in a subgroup of diet-adherent non-responsive celiac disease patients. *BMC Gastroenterol* 2013 ; 13 : 40.
- 24 • Pinto-Sanchez MI, Nardelli A, Borojevic R, *et al.* Gluten-Free Diet Reduces Symptoms, Particularly Diarrhea, in Patients With Irritable Bowel Syndrome and Antigliadin IgG. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020 Aug 19 ; S1542-3565(20)31149-6. doi : 10.1016/j.cgh.2020.08.040. Online ahead of print.