

Mise au Point

Maladie coéliquaie et troubles neuropsychiatriques : revue systématique

Celiac disease and neuropsychiatric disorders: A systematic review

CHENTOUF Amina^{1,2}, Daoud Souad²

¹Laboratoire de recherche : systèmes d'information en santé (LABSIS)

²Faculté de Médecine d'Oran- Université Oran1

Auteur correspondant: chentouf.amina@univ-oran1.dz Article reçu le 14/12/2019 Accepté 21/12/2019

MOTS CLÉS

Maladie coéliquaie, manifestations neuro-psychiatriques, régime sans gluten

Résumé

Introduction - La maladie coéliquaie est une maladie auto-immune fréquente qui affecte l'intestin grêle d'individus génétiquement prédisposés. Cette maladie peut s'exprimer par un large éventail de signes extra-digestifs comprenant des anomalies cutanées, endocriniennes, hépatiques, squelettiques, hématologiques, gynécologiques ou encordentaires.

L'existence de manifestations neurologiques de la maladie coéliquaie est connue de longue date. Les troubles sont dominés par l'ataxie et les neuropathies périphériques. D'autres atteintes du système nerveux central et périphérique ont été également décrites ; cependant, elles restent volontiers méconnues, de même que certaines présentations psychiatriques.

Cette revue systématique a pour objectifs de décrire les manifestations neurologiques et psychiatriques liées à la maladie coéliquaie, sur la base des données les plus récentes de la littérature.

KEY WORDS

celiac disease, neuropsychiatric disorders, gluten free diet

Abstract

Celiac disease is a common autoimmune disease that affects the small intestine of genetically predisposed individuals. This disease can be expressed by a wide range of extra-digestive signs including cutaneous, endocrine, hepatic, skeletal, hematological, gynecological and dental abnormalities.

The existence of neurological manifestations of celiac disease is known for a long time, dominated by ataxia and peripheral neuropathies. Other disorders of the central and peripheral nervous system have also been described in association with celiac disease; however, they remain mainly unrecognized, as are some psychiatric presentations.

The purpose of this systematic review is to describe the neurological and psychiatric manifestations of celiac disease, based on the most recent data in the literature.

Introduction

La maladie coéliqua (MC) est une entéropathie chronique à médiation immunitaire dans laquelle le gluten alimentaire déclenche une réaction inflammatoire de l'intestin grêle chez des individus génétiquement prédisposés [1]. Avec une prévalence de 1%, la MC est la maladie intestinale la plus fréquente dans le monde [2]. La forme atypique ou silencieuse est 5 à 6 fois plus fréquente que la forme symptomatique [3]. En Algérie, la prévalence de la forme symptomatique à Oran a été estimée à 1 pour 917 enfants âgés de moins de 15 ans [4].

Dans sa forme classique, la MC associe à des degrés variables une diarrhée chronique, une stéatorrhée, des douleurs abdominales, un ballonnement, une perte de poids et des signes carenciels évidents [5]. Le diagnostic de la MC repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et histologiques. En cas de signes cliniques faisant suspecter une maladie coéliqua, un test sérologique de recherche d'anticorps spécifiques est réalisé. Pendant très longtemps, seuls 4 anticorps (Ac) étaient disponibles: les Ac antiréticuline, les Ac anti-gliadine, les Ac anti-endomysium, et les Ac anti-transglutaminase. Ces dernières années, de nouveaux biomarqueurs sérologiques plus sensibles et plus spécifiques ont vu le jour, en l'occurrence IgA-tissue transglutaminase (tTg)

et le test néo-épitope tTg [6]. La MC peut affecter presque tous les systèmes d'organes, ce qui rend compte de la fréquence élevée de symptômes extra-intestinaux, présents chez 50 à 66% des patients [5]. Chez l'adulte, les manifestations extra-intestinales sont représentées essentiellement par l'anémie ferriprive [7], l'ostéoporose [8], la dermatite herpétiforme [9], l'infertilité [10] et les troubles neuro-psychiatriques [11]. Dans la population pédiatrique, le tableau clinique est dominé par le retard statural et la fatigue [12]. Les premières manifestations neuropsychiatriques liées à la MC ont été décrites par Cook en 1966 chez des adultes présentant une ataxie, une neuropathie ou encore des crises d'épilepsie [13]. Par la suite plusieurs travaux ont décrit des troubles neurologiques divers associés à la MC tels que les céphalées, les encéphalopathies, les chorées, les myélopathies, les polyradiculonévrites aiguës, la dépression et l'anxiété [11, 14-16]. Ces troubles peuvent être révélateurs de la MC en particulier chez l'adulte [17]. En effet, dans les formes latentes de MC, le syndrome de malabsorption chronique est responsable de dénutrition, source de carences vitaminiques pouvant révéler ou compliquer les troubles neurologiques préexistants notamment l'ataxie, l'épilepsie, la neuropathie et les troubles cognitifs.

Cette revue systématique a pour objectifs de décrire les manifestations neurologiques et psychiatriques liées à la mala-

die cœliaque, sur la base des données les plus récentes de la littérature.

Méthodologie

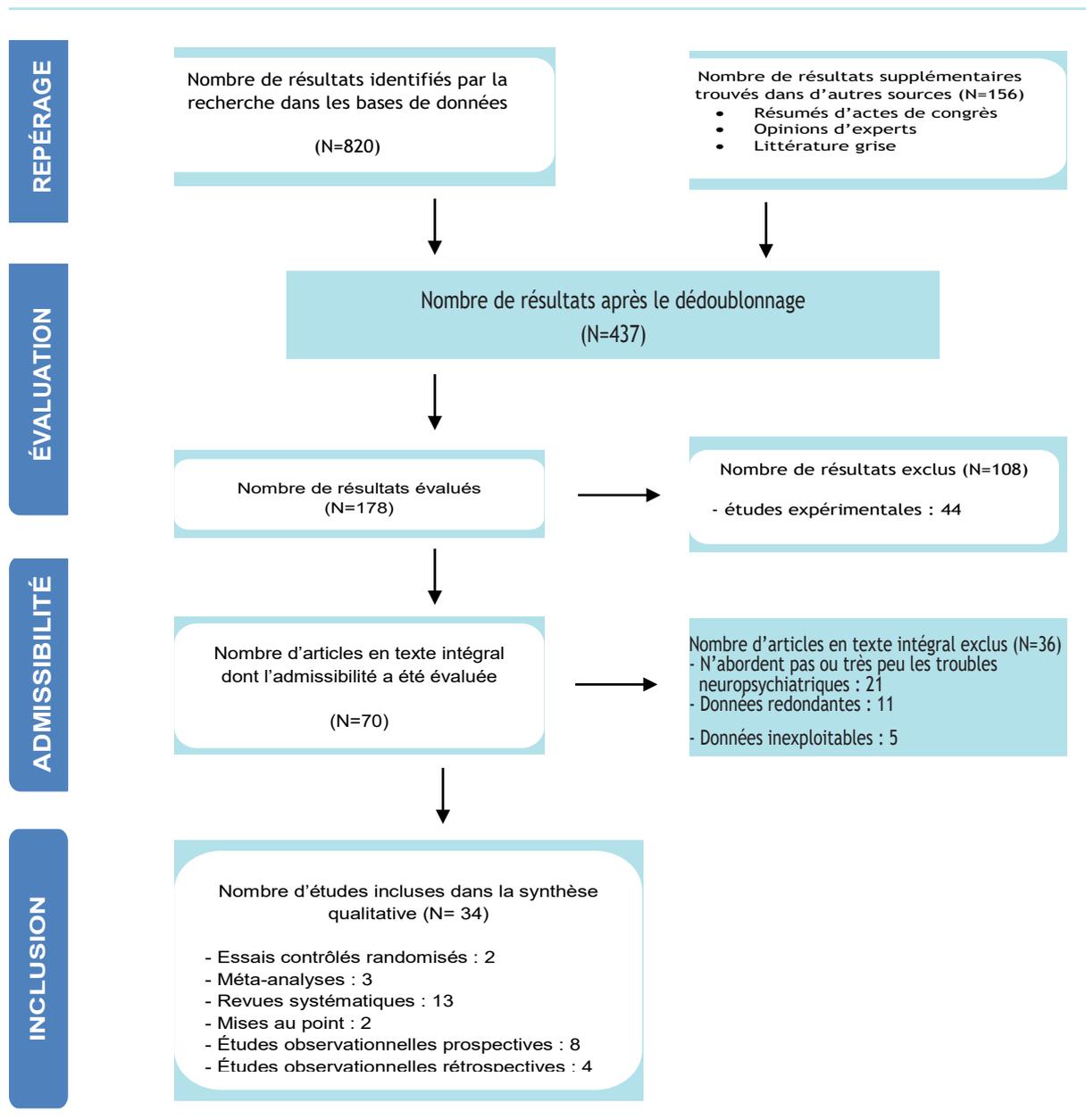
Il s'agit d'une revue systématique qualitative réalisée conformément aux recommandations de la check list ENTREQ (Enhancing transparency in reporting the synthesis of qualitative research). ENTREQ est une grille d'évaluation comprenant 21 items regroupés en cinq domaines principaux: introduction, méthodes et méthodologie, recherche et sélection de la littérature, évaluation et synthèse des résultats [18].

Identification des études

Une recherche documentaire a été effectuée par interrogation des principales bases de données bibliographiques médicales (PubMed, Medline, Embase, The Cochrane Library, Google Scholar, ScienceDirect) conformément aux guidelines PRISMA « Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses »[19]. Les principaux termes utilisés pour la recherche étaient : « celiac disease », « gluten », « gluten free diet », « transglutaminase », « gliadin », « antibodies », « neurological disorders », « psychiatric disorders ».

Afin de réduire les biais de publication, d'autres sources ont été consultées (opinions d'experts, actes de congrès, travaux de thèses non publiés, littérature grise).

Figure 1. Diagramme de flux de sélection des articles selon PRISMA



Critères d'inclusion

Tous les articles anglophones parus entre janvier 2000 et janvier 2020 rapportant les études cliniques portant sur les manifestations neurologiques et psychiatriques dans des populations de patients atteints de maladie coéliqua ont été revus. Ont été inclus les essais cliniques randomisés chez l'adulte et l'enfant, les méta-analyses, les revues de littérature, les articles portant sur des cohortes observationnelles prospectives et rétrospectives, et les séries de cas. Tous types de troubles neurologiques et psychiatriques étaient inclus.

Critères d'exclusion

Ont été exclues les études *in vitro*, les études expérimentales et celles publiées avant 2000.

Après avoir éliminé les doublons, analysé les titres et résumés, et lu les textes dans leur intégralité, nous avons sélectionné 34 études. Le diagramme de flux précisant le nombre de documents retenus et exclus à chaque étape ainsi que les raisons d'exclusion est présenté sur la figure 1 (adapté des lignes directrices PRISMA « Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses ») [19].

Résultats

Les recherches ont identifié 820 articles dont 332 revues systématiques, 488 articles de recherche, et 156 résumés de conférences. Après suppression des doublons et sélection des titres et des résumés, 34 articles ont été retenus dont deux essais contrôlés randomisés, trois méta-analyses, 13 revues systématiques, deux mises au point, 8 études épidémiologiques prospectives, 4 études cas-témoins rétrospectives et deux séries de cas. La prévalence des complications neurologiques dans la MC est plus élevée chez l'adulte par rapport à l'enfant. En effet, dans leur étude prospective de cohorte de patients adultes nouvellement diagnostiqués MC, Nikpour et al rapportent une prévalence de 36% [20]. Dans la population pédiatrique, la prévalence est estimée à 0,7-2% [12]. Cette différence pourrait être expliquée par la durée d'évolution plus longue chez l'adulte, le retard à l'initiation du régime sans gluten (RSG), ou à une sensibilité différente aux troubles à médiation immunitaire.

Les manifestations neurologiques les plus fréquentes dans la MC sont représentées essentiellement par l'ataxie au gluten et la neuropathie périphériques. D'autres troubles neuropsychiatriques peuvent se voir au cours de la MC mais ils sont plus rares.

1- Ataxie au gluten

L'ataxie au gluten est l'une des manifestations neurologiques les plus fréquentes de l'intolérance au gluten. Elle représente 15% de toutes les ataxies et 41% des ataxies sporadiques idiopathiques [21]. Très rare chez l'enfant, la prévalence de cette forme clinique avoisine les 40% chez l'adulte [22].

Cliniquement, elle se manifeste par une dysarthrie, une dysphonie, des signes pyramidaux et des troubles oculomoteurs. Le début est le plus souvent insidieux, et survient vers l'âge de 53 ans. Plus rarement, le tableau est rapidement progressif, mimant une forme paranéoplasique. Seuls 10% des patients présentent une symptomatologie digestive associée. Une atrophie cérébelleuse est retrouvée chez 60% des patients à l'imagerie par résonance magnétique [23]. Sur le plan histologique, les études post-mortem confirment les lésions du système nerveux, représentées essentiellement par la gliose ainsi qu'une dégénérescence des cellules de Purkinje et des cordons postérieurs de la moelle épinière [13].

Le pronostic est tributaire de la précocité du diagnostic et de la mise en route du RSG même en l'absence d'entéropathie. Dans les formes réfractaires, les Immunoglobulines et le rituximab ont démontré leur efficacité [15].

2- Neuropathies périphériques

La neuropathie périphérique est la deuxième manifestation neurologique la plus courante chez les adultes atteints de MC [24]. Elle est décrite comme une neuropathie chronique distale symétrique et principalement sensitive, avec hypoesthésie et paresthésies des extrémités, et des troubles de l'équilibre [25]. Par ailleurs, des tableaux cliniques de neuropathie motrice pure, de mononeuropathie multiple, de polyradiculonévrite aiguë et de dysautonomie ont également été décrits [26,27]. Récemment, Panagiotis et al ont rapporté une série de MC avec neuropathies à petites fibres [28]. Les études électrophysiologiques décrivent un large spectre de manifestations chez les patients atteints de MC. Ainsi, certains patients ne présentent aucun signe électrique de neuropathie et d'autres, ont des signes de neuropathie périphérique axonale sensorimotrice mixte à l'ENMG [26,27]. En 2005, Tursi et al. ont décrit des cas de neuropathie avec anticorps antineuronaux (anticorps anti-GM1) chez des patients coéliqua qui ne se sont pas améliorés après RSG [29]. L'effet du RSG dans les neuropathies est controversé ; certains auteurs ont décrit le régime comme efficace [26, 30], tandis que d'autres ont rapporté une aggravation de la neuropathie malgré un RSG adéquat [31].

études ont étudié la prévalence de la neuropathie périphérique avec des résultats mitigés: Cakir et al. [32] ont décrit une prévalence de 4,7% tandis que Ruggieri et al. [33] n'ont identifié qu'un seul cas sur 835 enfants étudiés.

3- Epilepsie

Le lien entre l'épilepsie et la MC reste encore incertain et débattu. Néanmoins, plusieurs études plaident en faveur d'une relation bidirectionnelle entre ces deux entités. En effet, la prévalence de MC est plus élevée chez les épileptiques par rapport aux témoins [34]. Par ailleurs, la plupart des études menées chez l'adulte cœliaque suggèrent un risque accru d'épilepsie avec des OR allant de 1,4 à 4,5[14]. Les crises sont le plus souvent focales complexes, temporales ou occipitales, mais des crises focales avec généralisation secondaire ne sont pas rares [35,36]. Chez les enfants cœliaques, la prévalence de l'épilepsie est très variable selon les séries, allant de 0% [32] à 7,2% [19,37-39]. Cette grande variabilité pourrait s'expliquer par l'hétérogénéité des critères d'inclusion entre les études, certaines ayant même inclus les convulsions fébriles.

Une seule étude a étudié la prévalence de l'hyperexcitabilité neuronale et des anomalies EEG infracliniques chez les enfants asymptomatiques avec une MC nouvellement diagnostiquée [40]. Dans cette étude, les examens EEG ont mis en évidence des anomalies paroxystiques focales et généralisées dans 47,4% des cas, chez des enfants n'ayant jamais présenté des crises d'épilepsie.

Plus de la moitié des patients atteints d'épilepsie et de MC sont améliorés par le RSG[15]. L'amélioration est définie comme une diminution de la fréquence des crises sous RSG, l'arrêt des crises sous RSG, une réduction des doses d'antiépileptiques dès le début du RSG ou carrément le sevrage des antiépileptiques après l'introduction de RSG. La réponse au RSG pourrait refléter la résolution d'un dysfonctionnement cérébral causé par l'ingestion de gluten ou être le résultat d'une meilleure absorption des médicaments antiépileptiques en raison de la résolution des troubles gastro-intestinaux.

Un type particulier d'épilepsie focale associée à des calcifications pariéto-occipitales semble étroitement lié à la MC. Il s'agit du syndrome « Celiac disease - Epilepsy- Cerebral calcifications » ou CEC, associant la triade : MC, crises d'épilepsie et calcifications cérébrales pariéto-occipitales. Décrit pour la première fois en 1970, ce syndrome semble fréquent en Italie, mais plus rare dans d'autres pays. Il touche essentiellement – mais non exclusivement – les sujets jeunes avec un âge moyen de 16 ans[41-47]. Certaines études suggèrent que les calcifications cérébrales ne se

développent qu'après plusieurs années d'évolution de la MC, et qu'un traitement précoce par RSG peut réduire le risque de développer des calcifications [19]. Récemment, Ferlazzo et al ont émis l'hypothèse de l'implication de l'anticorps anti-TG6 dans la survenue de crises d'épilepsie chez les patients avec syndrome CEC. Cette hypothèse a été rapidement abandonnée devant la non-significativité de l'association (p-value = 0.1521 pour les IgA et 0.2860 pour les IgG)[48]. Dans le CEC, les crises sont réfractaires au traitement antiépileptique et seule l'association d'un RSG pourrait améliorer la réponse au traitement. Il est donc impératif de rechercher une MC chez tout patient présentant une épilepsie réfractaire, ayant des calcifications cérébrales inexplicables, même en l'absence de signes d'appel digestifs. Il est intéressant de noter que des études de cohorte prospectives ont démontré une relation inverse entre l'efficacité du RSG et la durée d'évolution de l'épilepsie[49].

4- Les céphalées

Certaines études décrivent l'association entre la MC et les céphalées, tant chez l'adulte que chez l'enfant [50]. La prévalence des céphalées chez les adultes atteints de MC semble être plus élevée par rapport aux témoins (46% vs 29%) [24].

Chez l'enfant, le risque de céphalées est multiplié par un facteur 3,2 en cas de MC, et la prévalence de la MC est multipliée par 2 chez les patients souffrant de céphalées chroniques [22]. Selon Leonetti et al, la prévalence des céphalées dans la population pédiatrique est estimée à 24,8% et les céphalées sont nettement améliorées par le RSG chez 77,3% des enfants atteints de MC [51]. Des résultats similaires ont été rapportés récemment par l'étude d'Ameghino qui a inclus le plus grand nombre de patients[52]. Selon cette étude, les céphalées constituent le symptôme révélateur de la MC chez ¼ des patients, d'où l'intérêt d'un dépistage systématique chez les individus présentant des céphalées chroniques, en particulier chez les non-répondeurs au traitement pharmacologique.

5- Mouvements anormaux

Dans une revue de littérature récente, Vinagre-Aragon et al se sont intéressés aux mouvements anormaux rapportés au cours de la MC [53]. Il s'avère qu'à l'heure actuelle, le syndrome des jambes sans repos est le plus fréquent des mouvements involontaires avec plus de 50% des patients qui répondent positivement au RSG seul. Les myoclonies sont plus rares et semblent être résistantes RSG et au trai-

tement immunosuppresseur[15]. D'autres mouvements anormaux ont été rapportés de façon anecdotique tels que les chorées, les tremblements[54], la dystonie, le parkinsonisme, l'opsoclonus-myooclonus[55], les dyskinesies paroxysmiques et les myokymies [56].

6- Troubles cognitifs

Une altération des fonctions cognitives, parfois précoce, peut survenir dans le cadre de la MC, avec notamment des troubles mnésiques, une acalculie et une confusion [57]. Dans une étude suédoise, l'analyse en sous-groupes a démontré un risque accru de démence vasculaire [58]. Au stade avancé de démence, le RSG ne semble pas apporter d'amélioration. Cependant, dans la MC nouvellement diagnostiquée, les performances cognitives s'améliorent avec l'adhérence au RSG[59]. Par conséquent, un RSG doit être introduit dès que possible chez les patients atteints de MC car même en l'absence d'une déficience cognitive légère, il a un effet potentiellement protecteur [60].

7- Myopathies

Des cas de myopathie des ceintures et de myopathie oculaire ont été décrits chez les adultes et les enfants atteints de MC[61]. Dans la majorité des cas, la myopathie était révélatrice de la MC et répondait au RSG avec même une diminution du taux de créatine kinase[62]. Ces myopathies acquises seraient liées à la malabsorption responsable d'une carence en vitamines D ou E liposolubles, réversible après un RSG. Par ailleurs, des cas de myopathie inflammatoire associés à la MC ont été rapportés dans la littérature, suggérant un mécanisme à médiation immunitaire [63].

8- Sclérose en plaques et Neuromyéélite optique de Devic

Plusieurs études ayant porté sur les patients atteints de sclérose en plaques (SEP) ont rapporté une amélioration des manifestations cliniques de la SEP par le RSG [64]. Cette constatation a suscité un questionnement quant à la relation entre MC et SEP. Dans leur méta-analyse, Thomsen et al. n'ont pas trouvé de différence significative entre la prévalence de la MC dans les formes rémittentes et les formes secondairement progressives de SEP[65].

En revanche, des tableaux associant une atteinte neurologique lentement progressive et une MC ont été rapportés, avec des lésions de la substance blanche encéphalique et médullaire identiques à celles de patients atteints de SEP.

Ces sujets présentaient également une atteinte nerveuse périphérique, que l'on ne rencontre jamais au cours des SEP, ce qui ne plaide pas en faveur d'une éventuelle relation entre ces deux pathologies[66].

L'association MC-Neuromyéélite optique de Devic a été suggérée par certains auteurs devant l'amélioration de la symptomatologie neurologique par un RSG strict[67]. A ce jour, seuls six cas ont été décrits dans la littérature, ce qui rend cette hypothèse difficile à vérifier.

9- Accidents vasculaires cérébraux

Des cas d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques et de thrombose veineuse cérébrale ont été rapportés chez des adultes et des enfants atteints de MC[68,69]. Les mécanismes incriminés relèvent probablement d'une origine carencielle secondaire au syndrome de malabsorption. En effet, un déficit en folates est responsable d'une hyperhomocystéinémie ; et une carence en vitamine K pourrait être à l'origine d'un déficit en protéines C ou S. Par ailleurs, il a été démontré que le gluten favorise l'inflammation vasculaire, accélère l'athérosclérose et diminue la stabilité de la plaque athérosclérotique[70].

10- Manifestations psychiatriques

Des troubles psychiatriques ont été rapportés comme complication de la MC chez de nombreux patients. La dépression est le trouble psychiatrique le plus fréquent dans la MC, puisqu'elle survient chez environ un tiers des patients[71,72]. D'autres désordres psychiatriques sont également décrits dans ce contexte tels que l'anxiété [73], les troubles panique [74], la schizophrénie[75], les troubles du spectre autistique et troubles du déficit de l'attention / hyperactivité (TDAH) [76].

Les mécanismes impliqués dans la survenue de complications psychiatriques restent obscurs : la responsabilité de la malabsorption et des carences nutritionnelles, notamment en vitamine B6 et tryptophane, a été évoquée, ainsi que celle de l'association à d'autres affections auto-immunes, en particulier thyroïdiennes.

Peu d'études se sont intéressées à l'effet du RSG sur l'évolution des symptômes dépressifs : une amélioration rapide est rapportée dans quelques observations, tandis que d'autres auteurs notent une efficacité, non pas du régime, mais de la vitamine B6. Par ailleurs, le RSG serait sans effet sur les symptômes de l'autisme [77].

Etiopathogénie des troubles neuropsychiatriques dans la MC

Les mécanismes physiopathologiques sous-tendant les manifestations neurologiques au cours de la MC ne sont pas clairs. Plusieurs hypothèses ont été suggérées tels que les mécanismes nutritionnels, immunologiques, toxiques et métaboliques [38].

En effet, la malabsorption et les carences nutritionnelles (notamment en vitamine B6 et tryptophane) ont été décrites [78].

Le déficit en vitamine B12 semble responsable de la myélopathie et de la neuropathie ; la carence en vitamine D serait impliquée dans les myopathies, et la carence en vitamine E serait à l'origine de l'ataxie cérébelleuse [79].

La malabsorption de la vitamine B expose probablement les patients atteints de MC à une hyperhomocystéinémie, et une augmentation de l'homocystéine sérique a été décrite comme une cause possible d'AVC ischémiques, d'épilepsie et de migraine [80].

En endommageant la barrière hémato-encéphalique, l'hyperhomocystéinémie exposerait le parenchyme cérébral aux métabolites neurotoxiques [81].

Par ailleurs, l'accumulation de radicaux libres et le stress oxydatif auraient un rôle déclencheur de crises convulsives chez les patients atteints de MC [38].

Il existe un chevauchement entre la MC et d'autres maladies auto-immunes telles que le diabète de type 1, la thyroïdite auto-immune, la maladie d'Addison et la gastrite atrophique auto-immune [82].

Les patients atteints de MC développent fréquemment des anticorps dirigés contre les antigènes liés aux organes endocriniens [83], et de la même manière, certains auteurs ont décrit des auto-anticorps agissant comme des « déclencheurs » possibles de manifestations neurologiques [81,83].

La présence d'autoanticorps dirigés contre les cellules neuronales, tels que les anti-tissus transglutaminases de type 6, le GAD65 et les IgG complexes VGKC, pourrait expliquer la pathogenèse des manifestations neurologiques, éventuellement par le biais d'un mécanisme de mimétisme moléculaire [84]. Chez les patients atteints de MC et présentant des manifestations neurologiques, un taux important d'anticorps antineuronaux dirigés contre le système nerveux central est décrit [85].

Ces auto-anticorps pourraient suggérer une pathogenèse à médiation immunitaire conduisant à une atteinte neurale centrale ainsi qu'à un dysfonctionnement intestinal. Le même type d'auto-anticorps a été précédemment découvert

par Volta et al. en 2002; les auteurs ont signalé la disparition de ces auto-anticorps après 1 an d'un régime strict sans gluten [86].

En revanche, Tursi et al. ont montré la persistance de lésions neurologiques et d'auto-anticorps malgré le RSG et malgré une bonne réponse histologique, en supposant qu'un rôle important pourrait être joué par la durée de l'exposition au gluten [29]. Un type différent d'auto-anticorps dirigés contre les cellules de Purkinje a été identifié dans le sérum de patients atteints d'ataxie au gluten mais leur rôle dans la survenue de troubles neurologiques reste à prouver [87].

Conclusion

Les troubles liés au gluten se réfèrent à un groupe de maladies à médiation immunitaire déclenchées par l'ingestion de protéines de gluten. Etiquetée durant plusieurs décennies de maladie intestinale de l'enfant, la maladie cœliaque s'avère très fréquente chez l'adulte et ses manifestations extra-intestinales sont désormais connues.

Les manifestations neuropsychiatriques de la maladie cœliaque révèlent très courantes et leur pronostic est tributaire de la précocité du diagnostic et de l'instauration du RSG. Il faut donc savoir évoquer et dépister une maladie cœliaque en présence de manifestations neuropsychiatriques aussi diverses qu'une neuropathie, une ataxie, des céphalées, une épilepsie ou une dépression, même en l'absence de toute manifestation, notamment intestinale, évocatrice de la maladie.

Conflits d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Références bibliographiques

- 1- Ludvig M. Sollid, Knut E. A. Lundin. Celiac Disease. Book chapter. The Autoimmune Diseases (Sixth Edition) 2020, Pages 849-869
- 2- Jonas F. Ludvigsson, Joseph A. Murray. Epidemiology of Celiac Disease. Gastroenterology Clinics of North America Volume 48, Issue 1, March 2019, Pages 1-18
- 3- Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai J, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. Gut 2013;62(1):43-52.
- 4- Boudraa G., Bessahraoui M., Bouziane Nedjadi K., Niar S., Naceur M., Bouchetara A., Benmansour A. Et Touhami M, (2008), Evolution de l'inci-

dence de la maladie coeliaque chez l'enfant de l'ouest algérien (1975-2007). *SFP* 013 : 949.

5- Hujoel, I.A.; Reilly, N.R.; Rubio-Tapia, A. *Gastroenterology Clinics of North America* 48(1): 19-37. 2019

6- Lerner 2019. Serologic Diagnosis of Celiac Disease: New Biomarkers. *Gastroenterol Clin N Am* 48 (2019) 307-317 <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2019.02.009>

7-Daniel Vasile Balaban, Alina Popp, Florentina Ionita Radu, Mariana Jinga. Hematologic Manifestations in Celiac Disease—A Practical Review. *Medicina* 2019, 55, 373; doi:10.3390/medicina55070373

8- Dejan Micic, Vijaya L. Rao, Carol E. Semrad. Celiac Disease and Its Role in the Development of Metabolic Bone Disease. *Journal of Clinical Densitometry*, In press, corrected proof, Available online 2 July 2019

9-Aaron M. Drucker, Abrar A. Qureshi, Jordan M. Thompson, Tricia Li, Eunyong Cho Gluten intake and risk of psoriasis, psoriatic arthritis and atopic dermatitis among US women. *Journal of the American Academy of Dermatology*, In press, journal pre-proof, Available online 9 August 2019

10- Jamilya Khizroeva, Cecilia Nalli, Victoria Bitsadze, Andrea Lojaco, Sonia Zatti, Laura Andreoli, Angela Tincani, Yehuda Shoenfeld, Alexander Makatsariya. Infertility in women with systemic autoimmune diseases. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2019. Article in press. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101369>

11- Chiara Maria Trovato, Umberto Raucci, Francesco Valitutti, Monica Montuori, Maria Pia Villa, Salvatore Cucchiara, Pasquale Parisi. Neuropsychiatric manifestations in celiac disease. *Epilepsy & Behavior* 99 (2019) 106393

12- Nardecchia S, Auricchio R, Discepolo V and Troncone R (2019) Extra-Intestinal Manifestations of Coeliac Disease in Children: Clinical Features and Mechanisms. *Front. Pediatr.* 7:56. doi: 10.3389/fped.2019.00056

13 : Cooke WT, Smith WT. Neurological disorders associated with adult coeliac disease. *Brain* 1966;89:683-722.

14- Man Amanat, Roland D. Thijsb,c,d,*, Mona Salehia, Josemir W. Sander. Seizures as a clinical manifestation in somatic autoimmune disorders. *Seizure: European Journal of Epilepsy* 64 (2019) 59-64 Manifestations of Gluten Sensitivity and Coeliac Disease. *Curr Treat Options Neurol* (2019) 21:10. <https://doi.org/10.1007/s11940-019-0552-7>

15- Panagiotis Zis, PhD Marios Hadjivassiliou. Treatment of Neurological Manifestations of Gluten Sensitivity and Coeliac Disease. *Curr Treat Options Neurol* (2019) 21:10. <https://doi.org/10.1007/s11940-019-0552-7>

[16] Bashiri H, Afshari D, Babaei N, Ghadami MR. Celiac Disease and Epilepsy: The Effect of Gluten-Free Diet on Seizure Control. *Adv Clin Exp Med.* 2016 Jul-Aug;25(4):751-4. doi: 10.17219/acem/43585.

17- Luca ELLI et al. Management of celiac disease in daily clinical practice. *European Journal of Internal Medicine* 61 (2019) 15-24

18- Tong A, Flemming K, McInnes E, Oliver S, Craig J. Enhancing transparency in reporting the synthesis of qualitative research: ENTREQ. *BMC Med Res Methodol.* 2012 Nov 27;12:181. doi: 10.1186/1471-2288-12-181.

PMID:23185978

19- Moher, D.; Liberati, A.; Tetzlaff, J.; Altman, D.G. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *Ann. Intern. Med.* 2009, 151, 264-269.

20- Nikpour S. Neurological manifestations, diagnosis, and treatment of celiac disease: a comprehensive review. *Iran J Neurol* 2012;11:59-64.

21- Mitoma H, Adhikari K, Aeschlimann D, Chattopadhyay P, Hadjivassiliou M, Hampe CS, et al. Consensus paper: neuroimmune mechanisms of cerebellar ataxias. *Cerebellum* 2016;15:213-32. <https://doi.org/10.1007/s12311-015-0664-x>.

22- Lionetti E, Francavilla R, Pavone P, Pavone L, Francavilla T, Pulvirenti A, et al. The neurology of coeliac disease in childhood: what is the evidence? A systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2010;52:700-7. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2010.03647.x>.

23- Hadjivassiliou M, Sanders DD, Aeschlimann DP. Gluten-related disorders: gluten ataxia. *Dig Dis* 2015;33:264-8. <https://doi.org/10.1159/000369509>.

24- Mearns ES, Taylor A, Thomas Craig KJ, Puglielli S, Leffler DA, Sanders DS, Lebowitz B, Hadjivassiliou M. Neurological manifestations of neuropathy and ataxia in celiac disease : A Systematic Review. *Nutrients.* 2019 Feb 12;11(2). pii: E380. doi: 10.3390/nu11020380

25- Isikay S, Kocamaz H. The neurological face of celiac disease. *Arq Gastroenterol* 2015; 52:167-70. <https://doi.org/10.1590/S0004-28032015000300002>.

26- Chin, R.L., Latov, N. Peripheral neuropathy and celiac disease. *Curr Treat Options Neurol* 7, 43-48 (2005) doi:10.1007/s11940-005-0005-3

27- Chin RL, Sander HW, Brannagan TH, Green PH, Hays AP, Alaedini A, et al. Celiac neuropathy. *Neurology* 2003;60:1581-5.

28- Panagiotis Zis, Ptolemaios Georgios Sarrigiannis, Dasappaiah Ganesh Rao, David Surendran Sanders & Marios Hadjivassiliou (2019): Small fiber neuropathy in coeliac disease and gluten sensitivity, *Postgraduate Medicine*, vol 131, Issue 7. DOI: 10.1080/00325481.2019.1650609

29- Tursi A, Giorgetti GM, Iani C, Arciprete F, Brandimarte G, Capria A, et al. Peripheral neurological disturbances, autonomic dysfunction, and antineuronal antibodies in adult celiac disease before and after a gluten-free diet. *Dig Dis Sci* 2006;51:1869-74

30- Polizzi A, Finocchiaro M, Parano E, Pavone P, Musumeci S, Polizzi A. Recurrent peripheral neuropathy in a girl with celiac disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:104-5.

31- Luostarinen L, Himanen SL, Luostarinen M, Collin P, Pirttila T. Neuromuscular and sensory disturbances in patients with well treated coeliac disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:490-4.

32- Cakir D, Tosun A, Polat M, Celebisoy N, Gokben S, Aydogdu S, et al. Subclinical neurological abnormalities in children with celiac disease receiving a gluten-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:366-9.

33- Ruggieri M, Incorpora G, Polizzi A, Parano E, Spina M, Pavone P. Low prevalence of neurologic and psychiatric manifestations in children with gluten sensitivity. *J Pediatr* 2008;152:244-9. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.06.042>.

- 34- Pratesi R, Gandolfi L, Martins RC, Tauil PL, Nobrega YK, Teixeira WA. Is the prevalence of celiac disease increased among epileptic patients? *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61:330-4.
- 35-Alexandra M Johnson, Russell C Dale, Louise Wienholt, Marios Hadjivassiliou, Daniel Aeschlimann, John A Lawson. Coeliac disease, epilepsy, and cerebral calcifications: association with TG6 autoantibodies. *Developmental medicine and child neurology*, 2013. 55 (1), 90-93. DOI:10.1111/j.1469-8749.2012.04369.x
- 36- Arroyo HA, De Rosa S, Ruggieri V, De Davila MT, Fejerman N, Argentinean Epilepsy and Celiac Disease Group. Epilepsy, occipital calcifications, and oligosymptomatic celiac disease in childhood. *J Child Neurol* 2002;17:800-6.
- 37- Zelnik N, Pacht A, Obeid R, Lerner A. Range of neurologic disorders in patients with celiac disease. *Pediatrics* 2004;113:1672-6.
- 38- Sel CG, Aksoy E, Aksoy A, Yuksel D, Ozbay F. Neurological manifestations of atypical celiac disease in childhood. *Acta Neurol Belg* 2017;117:719-27.
- 39- Ludvigsson JF, Zingone F, Tomson T, Ekborn A, Ciacci C. Increased risk of epilepsy in biopsy-verified celiac disease: a population-based cohort study. *Neurology* 2012;78: 1401-7. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182544728>.
- 40- Parisi P, Pietropaoli N, Ferretti A, Nenna R, Mastrogiorgio G, Del Pozzo M, et al. Role of the gluten-free diet on neurological-EEG findings and sleep disordered breathing in children with celiac disease. *Seizure* 2015;25:181-3. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2014.09.016>.
- 41-Gordon T. Plant, Merle James-Galton, David Wilkinson. Progressive cortical visual failure associated with occipital calcification and coeliac disease with relative preservation of the dorsal 'action' pathway. *Cortex*, Volume 71, October 2015, Pages 160-170
- 42- Giuseppe Gobbi. Coeliac disease, epilepsy and cerebral calcifications. *Brain and Development*. Volume 27, Issue 3, April 2005, Pages 189-200
- 43- Díaz-Marcaccio R, González-Rabelino G, Delfino A. Epilepsy, cerebral calcifications and coeliac disease. The importance of an early diagnosis. *Rev Neurol* 2005;40 (07):417-420. doi: 10.33588/rn.4007.2004513
- 44- Rubens Gisbert Cury, Camila Hobi Moreira. Occipital Calcification and Celiac Disease. April 17, 2014N *Engl J Med* 2014; 370:e26. DOI: 10.1056/NEJMicm1311406
- 45- Calvani Jr M, Parisi P, Guaitolini C, Parisi G, Paolone G. Latent coeliac disease in a child with epilepsy, cerebral calcifications, drug-induced systemic lupus erythematosus and intestinal folic acid malabsorption associated with impairment of folic acid transport across the blood-brain barrier. *Eur J Pediatr* 2001;160:288-92.
- 46- Thomas Julian, Marios Hadjivassiliou, Panagiotis Zis. Gluten sensitivity and epilepsy: a systematic review. *J Neurol* 266, 1557-1565 (2019) doi:10.1007/s00415-018-9025-2
- 47- Canales P, Mery VP, Larrondo FJ, Bravo FL, Godoy J. Epilepsy and celiac disease: favorable outcome with a gluten-free diet in a patient refractory to antiepileptic drugs. *The Neurologist*. 2006 Nov;12(6):318-321. DOI: 10.1097/01.nrl.0000250950.35887.6c.
- 48- Edoardo Ferlazzo, Serena Polidoro, Giuseppe Gobbi, Sara Gasparina, Chiara Sueria, Vittoria Ciancia, Vito Sofiae, Loretta Giuliano, Anna Teresa Giallonardof, Carlo Di Bonaventura, Sara Casciatog, Tullio Mes-sanac, Antonietta Coppola, Salvatore Striano, Leonilda Biloh, Marika Monoritii, Giuseppe Genovese, Paola Saricai, Luciano Arcudi, Umberto Aguglia. Epilepsy, cerebral calcifications, and gluten-related disorders: Are anti-transglutaminase 6 antibodies the missing link? *Seizure: European Journal of Epilepsy* 73 (2019) 17-20
- 49- Licchetta L, Bisulli F, Di Vito L, La Morgia C, Naldi I, Volta U, et al. Epilepsy in coeliac disease: not just a matter of calcifications. *Neuro Sci*. 2011;32(6):1069-74.
- 50- Nenna R, Petrarca L, Verdecchia P, Florio M, Pietropaoli N, Mastrogiorgio G, et al. Celiac disease in a large cohort of children and adolescents with recurrent headache: a retrospective study. *Dig Liver Dis* 2016;48:495-8. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2015.12.015>.
- 51- Lionetti E, Francavilla R, Maiuri L, Ruggieri M, Spina M, Pavone P, et al. Headache in pediatric patients with celiac disease and its prevalence as a diagnostic clue. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:202-7. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31818f6389>.
- 52- Lucia Ameghino, Mauricio F. Farez, Miguel Wilken, Maria T. Goicochea. Headache in Patients with Celiac Disease and Its Response to the Gluten-Free Diet. *J Oral Facial Pain Headache* 2019;33:294-300. doi: 10.11607/ofph.2079
- 53- Ana Vinagre-Aragón, Panagiotis Zis, Richard A. Grūnewald, Marios Hadjivassiliou. Movement Disorders Related to Gluten Sensitivity: A Systematic Review. *MedicinePublished in Nutrients* 2018. DOI:10.3390/nu10081034
- 54- Lucia Ameghino, Malco Rossi, Daniel Cerquetti, Marcelo Merello. Is tremor related to celiac disease? June 2017, *World Journal of Gastroenterology* 23(22):4132. DOI: 10.3748/wjg.v23.i22.4132
- 55- Nicolas Deconinck, Michele Scaillon, Valérie Segers, Bernard Dan. Opsoclonus-Myoclonus Associated With Celiac Disease. May 2006. *Pediatric Neurology* 34(4):312-4DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2005.08.034
- 56- Petra Bago Rožanković, Marjan Rožanković, Zrinka Čolak Romić, Silvio Bašić. Paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia and hemidystonia associated with
- 57- Hu WT, Murray JA, Greenaway MC, Parisi JE, Josephs KA. Cognitive impairment and celiac disease. *Arch Neurol*. 2006;63(10):1440-6.
- 58- Lebowl B, Luchsinger JA, Freedberg DE, Green PH, Ludvigsson JF. Risk of dementia in patients with celiac disease: a population-based cohort study. *J Alzheimers Dis*. 2016;49(1):179-85.
- 59- Lichtwark IT, Newnham ED, Robinson SR, Shepherd SJ, Hosking P, Gibson PR, et al. Cognitive impairment in coeliac disease improves on a gluten-free diet and correlates with histological and serological indices of disease severity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(2):160-70.
- 60- Makhlof S, Messelmani M, Zaouali J, Mrissa R. Cognitive impairment in celiac disease and non-celiac gluten sensitivity: review of literature on the main cognitive impairments, the imaging and the effect of gluten free

- diet. *Acta Neurol Belg.* 2018;118(1):21-7.
- 61- O Ekmekci, H Karasoy, A Yuceyar. Celiac disease and myopathy. *Neuromuscular Disorders*, 2016 - nmd-journal.com
- 62- Hadjivassiliou M, Chattopadhyay AK, Grünewald RA, Jarratt JA, Kandler RH, Rao DG, et al. Myopathy associated with gluten sensitivity. *Muscle Nerve.* 2007;35(4):443-50.
- 63- Kleopa KA, Kyriacou K, Zamba-Papanicolaou E, Kyriakides T. Reversible inflammatory and vacuolar myopathy with vitamin E deficiency in celiac disease. *Muscle Nerve.* 2005;31(2):260-5.
- 64-Fitzgerald, K.C., Tyry, T., Salter, A., et al.,2018. A survey of dietary characteristics in a large population of people with multiple sclerosis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 22, 12-18. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800763-1.01001-0>.
- 65-Henriette Lyng Thomsen, Elise Barsøe Jessen, Moschoula Passali, Jette Lautrup Frederiksen. The role of gluten in multiple sclerosis: A systematic review. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 27 (2019) 156-163
- 66- Rodrigo L, Hernandez-Lahoz C, Fuentes D et al. Prevalence of celiac disease in multiple sclerosis. *BMC Neurol* 2011;11:31.
- 67- Diaz Diaz A, Hervas Garcia M, Munoz Garcia A, Romero Santana F, Pinar Sedeno G, Garcia Rodriguez JR. Celiac disease and optic neuromyelitis: a rare but possible relationship. *Neurologia.* 2019;34:547–549.
- 68- Berthoux E, Fabien N, Chayvialle JA et al. Maladie coeliaque de l'adulte et thromboses : à propos de 7 cas. Rôle des facteurs thrombophiliques. *Rev Med Interne* 2011 ;32 :600-4
- 69- Audia S, Duchêne C, Samson M et al. Accident vasculaire cérébral ischémique de l'adulte jeune au cours de la maladie coeliaque. À propos de deux observations. *Rev Med Interne* 2008;29:228-31
- 70-Edenil Costa Aguilar , Juliana Maria Navia-Pelaez , Wesley Fernandes-Braga , Fab´iola Lacerda Pires Soares , Lana Claudinez dos Santos , Alda Jusceline Leonel , Luciano dos Santos Aggum Capettini , Rafael Pires de Oliveira , Ana Maria Caetano de Faria , Virginia Soares Lemos , Jacqueline I Alvarez-Leite , Gluten exacerbates atherosclerotic plaque formation in ApoE-/- mice with diet-induced obesity, *Nutrition* (2019), doi: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.110658>
- 71- Antonio Mirijello, Cristina d'Angelo, Salvatore De Cosmo, Antonio Gasparrini, Giovanni Addolorato. Management of celiac disease in daily clinical practice: do not forget depression! *European Journal of Internal Medicine*, Volume 62, April 2019, Page e17
- 72- Smith DF, Gerdes LU. Meta-analysis on anxiety and depression in adult celiac disease. *Acta Psychiatr Scand* 2012; 125: 189-193
- 73-N. Barberis, M. C. Quattropani, F. Cuzzocrea. Relationship between motivation, adherence to diet, anxiety symptoms, depression symptoms and quality of life in individuals with celiac disease. *Journal of Psychosomatic Research.* Volume 124, September 2019, Article 109787.
- 74- Carta MG, Hardoy MC, Boi MF, Mariotti S, Carpinello B, Usai P. Association between panic disorder, major depressive disorder and celiac disease: a possible role of thyroid autoimmunity. *J Psychosom Res* 2002;53:789-93.
- 75- Mikuni Motoyama, Hisashi Yamada, Masamichi Motonishi, Hisato Matsunaga. Elevated anti-gliadin IgG antibodies are related to treatment resistance in schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry* Volume 93, August 2019, Pages 1-6
- 76- Instanes JT, Klungsøyr K, Halmøy A, et al. Adult ADHD and comorbid somatic disease: a systematic literature review. *J Atten Disord* 2018;22:203-28.
- 77-Piwowarczyk, A., Horvath, A., Pisula, E. et al. Gluten-Free Diet in Children with Autism Spectrum Disorders: A Randomized, Controlled, Single-Blinded Trial. *J Autism Dev Disord* (2019). <https://doi.org/10.1007/s10803-019-04266-9>
- 78- Giovanni Di Nardo, Maria Pia Villa, Laura Conti, Giusy Ranucci, Claudia Pacchiarotti, Luigi Principessa, Umberto Raucci and Pasquale Parisi. Nutritional Deficiencies in Children with Celiac Disease Resulting from a Gluten-Free Diet: A Systematic Review. *Nutrients* 2019, 11, 1588; doi:10.3390/nu11071588
- 79- Campagna G, Pesce M, Tatangelo R, Rizzuto A, La Fratta I, Grilli A. The progression of coeliac disease: its neurological and psychiatric implications. *Nutr Res Rev.* 2017 Jun;30(1):25-35. doi: 10.1017/S0954422416000214. Epub 2016 Dec 15.
- 80- SaibeniS,LecchiA,MeucciG,CattaneoM,TagliabueL,RondonottiE,etal. Prevalence of hyperhomocysteinemia in adult gluten-sensitive enteropathy at diagnosis: role of B12, folate, and genetics. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:574-80.
- 81- Ferretti A, Parisi P, Villa MP. The role of hyperhomocysteinemia in neurological features associated with coeliac disease. *Med Hypotheses* 2013;8:524-31.
- 82- Lundin KE, Wijmenga C. Coeliac disease and autoimmune disease-genetic overlap and screening. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12:507-15. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.136>.
- 83- Tiberti C, Montuori M, Panimolle F, Trovato CM, Anania C, Valitutti F, et al. Screening for type 1 diabetes-, thyroid-, gastric-, and adrenal-specific humoral autoimmunity in 529 children and adolescents with celiac disease at diagnosis identifies as positive one in every nine patients. *Diabetes Care* 2017;40(2):e10-1. <https://doi.org/10.2337/dc16-2095>.
- 84- Mckeon A, Lennon VA, Pittcock SJ, Kryzer TJ, Murray J. The neurological significance of celiac disease biomarkers. *Neurology* 2014;83:1789-96. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000970>.
- 85- Caio G, De Giorgio R, Venturi A, Giancola F, Latorre R, Boschetti E, et al. Clinical and immunological relevance of anti-neuronal antibodies in celiac disease with neurological manifestations. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2015;8:146-52.
- 86- Volta U, De Giorgio R, Petrolini N, Stangbellini V, Barbara G, Granito A, et al. Clinical findings and anti-neuronal antibodies in coeliac disease with neurological disorders. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:1276-81.
- 87- HadjivassiliouM,BoscoloS,Davies-JonesGA,GrünewaldRA,NotT,SandersDS,etal. The humoral response in the pathogenesis of gluten ataxia. *Neurology* 2002;58: 1221-6.