

Allergies au gluten

J. SCHMITZ

RÉSUMÉ

Les allergies au gluten sont extrêmement polymorphes dans leur expression clinique et leur durée selon qu'elles témoignent d'une sensibilisation cellulaire intestinale, permanente dans la maladie coeliaque en général, parfois transitoire, ou d'une sensibilisation humorale mettant en jeu les IgE. De rares cas de réelle intolérance prolongée au gluten sans atrophie villositaire ont été décrits ; leur physiopathologie encore obscure devrait être mieux comprise grâce à l'étude en immunohistochimie de la muqueuse intestinale.

SUMMARY

Gluten allergies. – Clinical manifestations of gluten allergy vary according to whether they are mediated by intestinal cell immunity or by IgE, ranging from coeliac disease at one end of the spectrum to acute digestive symptoms at the other end. Rare cases of gluten intolerance without intestinal mucosal atrophy have been described; should facilitate understanding of their pathophysiology immunohistochemical study of the intestinal mucosa.

Le gluten est, en technologie boulangère, la masse élastique obtenue en pétrissant longuement la farine de blé ou d'autres céréales sous un filet d'eau pour en éliminer l'amidon, son constituant principal. Cette masse élastique contient l'essentiel des protéines du blé (7 g/100 g de farine), albumines et globulines, glutenines et gliadines (3 à 3,5 g/100 g de farine). Comme c'est le cas pour toutes les protéines alimentaires, l'ingestion de gluten est susceptible de déclencher une réaction

allergique, c'est-à-dire une réaction immunitaire indésirable, que celle-ci implique l'immunité humorale (essentiellement les IgE) ou l'immunité cellulaire en particulier dans la muqueuse intestinale.

Les allergies au gluten sont donc extrêmement polymorphes dans leur expression clinique comme dans leur durée, aiguës, transitoires ou plus prolongées, voire permanentes, en général dans la maladie coeliaque.

Clinique des Maladies des Enfants, Hôpital Necker-Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75743 PARIS Cedex 15.

Présenté à la 23^e Journée Parisienne d'Immuno-Allergologie Infantile, 18 novembre 1995.

Tirés à part : Pr J. Schmitz (même adresse).

SCHMITZ J. – Allergies au gluten. **Rev. fr. Allergol.**, 1996, **36** (2), 176-180.

ALLERGIES PROLONGÉES AU GLUTEN

La maladie cœliaque

La plus classique d'entre elles, à une extrémité du spectre clinique, est la maladie cœliaque dont la prévalence serait, en France, d'environ 1/3 500 enfants [1]. Elle peut être définie comme une hypersensibilité aux peptides de la gliadine, et plus spécifiquement à certaines de leurs séquences (Gln-Gln-Gln-Pro, Pro-Ser-Gln-Gln) [2], liée à une anomalie de l'immunité cellulaire survenant chez des sujets génétiquement prédisposés, porteurs dans leur très grande majorité, en France, des spécificités HLA de classe II DR3, DR7 [3]. Chez ces sujets l'ingestion de gliadine, mais aussi, à un moindre degré, de protéines d'orge, de seigle, d'avoine entraîne après quelques semaines voire quelques années l'apparition, le plus souvent au cours de la deuxième année, d'un syndrome de malabsorption retentissant d'abord sur la prise pondérale puis sur la croissance staturale [4]. Les marqueurs immunologiques, témoins du conflit immunitaire (anticorps de type IgA ou IgG anti-gliadine, antiréticuline ou anti-endomysium), précèdent ou apparaissent en même temps que les lésions histologiques intestinales : hyperplasie des cryptes avec accélération du renouvellement cellulaire, atrophie villositaire aboutissant à l'aspect en plateau, infiltration du chorion par des lymphocytes, surtout CD4⁺ amplificateurs, et des plasmocytes, essentiellement à IgA, altérations du revêtement épithélial fait d'entérocytes de hauteur très diminuée, infiltré de très nombreux lymphocytes T, à 80 p. cent CD8⁺ suppresseurs cytotoxiques, porteurs en proportion remarquablement élevée (10-40 % des lymphocytes intra-épithéliaux : LIE) du récepteur pour l'antigène γ/δ (TCR γ/δ). Cet afflux de lymphocytes s'accompagne d'une expression intense des antigènes HLA de classe II sur les membranes plasmiques des entérocytes des cryptes et de l'augmentation du nombre des cellules mononucléées exprimant le récepteur à l'IL2 (CD25 +) dans le chorion, ce qui témoigne de l'activation lymphocytaire locale, en particulier de sécrétion d'interféron γ [5].

L'exclusion du gluten de l'alimentation entraîne la guérison clinique en quelques mois puis la normalisation de la muqueuse intestinale en un an au minimum. Celle-ci retrouve une architecture normale, mais garde, stigmate spécifique de la maladie, un nombre inchangé, trop élevé, de lymphocytes TCR γ/δ au sein de l'épithélium. La reprise du gluten après des années d'exclusion entraîne une rechute au moins histologique, qui confirme le diagnostic de maladie cœliaque en affirmant le caractère « permanent » de la sensibilisation de la muqueuse intestinale au gluten [6]. Chez 10 p.

cent environ de ces malades, cependant, la sensibilisation au gluten s'éteint dans la deuxième décennie de la vie [7, 8], demeurant probablement latente [9].

Chez un petit nombre d'enfants atteints de maladie cœliaque (1,5 % [10] à 3 % [série personnelle]) la sensibilité au gluten se manifeste aussi au niveau de la peau par une dermatite herpétiforme avec dépôts granuleux d'IgA dans les papilles dermiques, dont les lésions vésiculeuses et prurigineuses s'effacent ou s'amendent considérablement après exclusion du gluten. On admet maintenant qu'en l'absence de maladie cœliaque patente, toute dermatite herpétiforme s'accompagne de discrètes lésions immunohistologiques de la muqueuse jejunaie évocatrices de maladie cœliaque latente [9], ce qui témoigne de la communauté physiopathologique des deux affections.

L'intolérance transitoire au gluten

Plus rarement, le gluten est responsable d'un syndrome transitoire de malabsorption avec atrophie villositaire. Chez le nourrisson de quelques semaines à quelques mois, il est habituellement associé à une intolérance aux protéines du lait de vache authentique avec laquelle il est confondu et ce n'est qu'après l'exclusion du gluten, suivant celle des protéines du lait, que la guérison est obtenue. Chez l'enfant de plus de six mois, seule l'absence de rechute lors de l'épreuve de réintroduction du gluten vers l'âge de 4 à 6 ans permet d'évoquer le diagnostic d'intolérance transitoire au gluten, a posteriori, chez un enfant considéré jusque-là comme atteint d'une maladie cœliaque [4]. Une telle éventualité survient chez environ 2 [11] à 8 p. cent (données personnelles) de ces enfants.

Cette forme d'intolérance transitoire au gluten est donc en tout point comparable (âge de survenue, clinique, physiopathologie) à l'entéropathie induite par les protéines du lait de vache (ou intolérance aux protéines du lait) [12, 13], et plus rarement du soja [12], du riz [12, 14], de l'œuf [15], du poisson et du poulet [14] qui peuvent se manifester par un syndrome de malabsorption avec atrophie villositaire sévère et peuvent être observées chez un même malade [12].

Chez ces enfants, habituellement plus jeunes que ceux atteints de maladie cœliaque, les signes d'activation lymphocytaire sont en général plus modérés dans la muqueuse intestinale : expression moins intense de DR, moindre augmentation de la cellularité du chorion. L'afflux des lymphocytes dans l'épithélium, excessif et dépendant de la présence de l'antigène dans la lumière, est moindre que dans la maladie cœliaque [16] et le nombre de ces lymphocytes exprimant le TCR γ/δ

n'est pas (du moins dans la très grande majorité des cas [17]) ce qui permet de différencier ces malades des enfants qui s'avèreront être atteints d'une maladie cœliaque [18]. Compte tenu de la corrélation qui a été établie chez ces derniers entre le nombre de copies des gènes d'histocompatibilité liés à la maladie cœliaque et le nombre de lymphocytes intra-épithéliaux TCR g/d⁺ [19], il est intéressant de noter que les formes transitoires d'entéropathie ne sont pas liées à un haplotype particulier du complexe majeur d'histocompatibilité [20]. Si la constitution des lésions d'atrophie villositaire qui témoignent de la sensibilisation au gluten n'est donc pas liée à un haplotype HLA donné, il semble bien que leur pérennisation dépende, elle, de certains haplotypes (DR3, DR7) codant pour un hétérodimère donné DQ ($\alpha_10501, \beta_10201$) [3].

L'intolérance au gluten non cœliaque

Dans de rares cas, l'allergie prolongée au gluten ne s'accompagne pas d'atrophie villositaire. Il s'agit en quelque sorte d'une intolérance au gluten non cœliaque [21, 22]. Les premiers cas en ont été rapportés aux États-Unis il y a une quinzaine d'années [21]. Il s'agissait de 8 femmes âgées de 24 à 47 ans souffrant de diarrhée depuis 7 mois à 20 ans. Celle-ci était liquidienne, non glaireuse, explosive, nocturne, constituant parfois un handicap social ; elle s'accompagnait de douleurs abdominales à type de coliques, de gargouillements, de ballonnement abdominal. Alors que 3 malades souffraient d'aphtes buccaux récidivants, que 5 avaient une macroglossie, que 6 avaient perdu jusqu'à 9 kg depuis le début des troubles, il n'existait ni anémie, ni hypoprotidémie. Aucune n'avait de signe d'atopie et les IgE totales étaient normales. La muqueuse intestinale ne montrait, chaque fois, que de minimes altérations (discrète infiltration du chorion, augmentation des LIE) alors que l'architecture villositaire était conservée. Dans tous les cas, la suppression du gluten a entraîné une guérison en moins de 15 jours avec normalisation du transit, disparition des douleurs abdominales, diminution du ballonnement, disparition des minimes anomalies histologiques. Fait remarquable, la reprise du gluten a entraîné en quelques jours la réapparition des douleurs abdominales chez toutes, de la diarrhée chez 5, alors que les minimes altérations histologiques ne sont qu'incomplètement réapparues (augmentation de l'infiltration plasmocytaire du chorion, mais pas du nombre des LIE).

Tout récemment, les cas, voisins, de 7 adultes italiens ont été rapportés de façon résumée [22]. Il s'agissait de patients âgés de 20 à 45 ans souffrant d'une diarrhée chronique (n = 4), d'une tétanie (n = 1), d'hépatite chronique (n = 1) ou d'une

stomatite aphteuse (n = 1), et ayant tous des taux élevés d'anticorps anti-endomysium. Si l'architecture de la muqueuse intestinale était normale dans tous les cas, il existait une augmentation des LIE chez 3 d'entre eux et en immunohistochimie des petits signes d'activation lymphocytaire chez tous : augmentation de l'expression des molécules d'adhésion (ICAM₁), du récepteur de l'IL2 par les cellules mononucléées, et chez 3 seulement de DR dans les cryptes. De façon remarquable, les peptides toxiques de la gliadine ont déclenché ou majoré de façon spectaculaire dans tous les cas les signes immunohistochimiques d'activation lymphocytaire. Un seul des 7 patients était porteur des allèles DQA1/0501, DQB1/0201 typiques de la maladie cœliaque. Dans tous les cas les troubles ont disparu après la mise au régime sans gluten, de même que les discrètes anomalies immunologiques intestinales.

De telles séries d'observations n'ont pas été rapportées chez l'enfant. On peut cependant en rapprocher l'observation isolée d'un garçon de 11 ans de famille allergique ayant eu des bronchites asthmatiformes vers 3 ans souffrant d'une diarrhée incoercible avec incontinence fécale depuis la première année de la vie, sans altération de l'état général, ni anomalie histologique à la biopsie intestinale [23]. Il existait une perméabilité intestinale anormale après charge orale en lactulose et mannitol (rapport L/M élevé dans les urines). La suppression du gluten a entraîné une normalisation totale des troubles et du rapport L/M. La reprise du gluten a déclenché une rechute clinique immédiate et l'élévation du rapport L/M. Le génotype HLA de l'enfant n'est pas connu mais il était lui-même atopique (IgE totales = 958 kU/l).

Le mécanisme immunitaire en cause dans cette forme, rare, mais dont la fréquence est peut-être sous-estimée, d'allergie au gluten n'est pas clair. Les malades américains et italiens semblent bien atteints d'un trouble de l'immunité cellulaire comme le laissent penser les fluctuations, sensibles à l'ingestion de gluten, des populations de plasmocytes dans le chorion et de lymphocytes intra-épithéliaux dans la série américaine et le déclenchement de signes immunohistochimiques d'activation lymphocytaire par le gluten en culture organotypique d'intestin grêle dans la série italienne. Dans les deux séries l'activation lymphocytaire s'est développée indépendamment des haplotypes HLA rencontrés habituellement dans la maladie cœliaque. L'observation française se déroule, elle, dans un climat d'atopie (antécédents personnels et familiaux, hyper IgE), qui n'avait pas été retrouvé chez les malades américains. En l'absence de données histologiques et/ou immunohistochimiques dans ce cas, il est impossible de savoir si les mécanismes en cause sont identiques ou différents de ceux qui le sont chez les malades américains et italiens.

ALLERGIES AIGUËS AU GLUTEN

À l'autre extrémité du spectre clinique les manifestations aiguës indésirables liées à l'ingestion de gluten sont beaucoup moins bien connues que les précédentes. Le plus souvent l'antigène en cause n'est pas précisé et l'on parle d'allergie au blé ou aux céréales.

Dans une étude finlandaise souvent citée concernant une population d'enfants non sélectionnés, le blé n'arrive qu'en 9^e position parmi les aliments responsables de manifestations d'allergie alimentaire (rashes cutanés, vomissements) loin derrière les agrumes, les œufs, le poisson, et n'était plus notée après l'âge de deux ans [24]. De même, l'allergie au blé ne représentait-elle que 2,5 p. cent des cas d'allergie alimentaire (6 cas 245) dans une importante série américaine d'enfants qui avaient tous subi une épreuve de charge orale en double aveugle contre placebo [25].

Les manifestations cliniques de l'allergie aux céréales ingérées doivent être distinguées de l'asthme ou de la rhinite que la farine de blé (en particulier les albumines) peut déclencher, chez les boulangers par exemple. Ces manifestations ont été bien étudiées récemment, au décours de charges orales ouvertes ou en simple insu dans un groupe de 39 enfants atopiques suivis pour eczéma et suspects, du fait de leur histoire clinique, d'allergie aux céréales ou à d'autres aliments [26]. Vingt-trois enfants ont présenté des manifestations cliniques après la charge et ont été considérés comme allergiques au gluten. Chez 8 d'entre eux elles sont survenues une demi-heure à 2 heures après la charge ; il s'agissait d'urticaire dans tous les cas, à laquelle était associé 3 fois un prurit et/ou un gonflement de la bouche et de la gorge. Chez les 14 autres les manifestations sont survenues plus de deux heures à quelques jours après le début de la charge ; il s'agissait d'eczéma (13 fois), de diarrhée (5 fois) et de douleurs abdominales (4 fois). Un enfant a présenté les deux types de manifestations. Quatorze de ces enfants ($\approx 60\%$) avaient moins de 5 ans ; 9 avaient de 5 à 15 ans. Parmi ceux-ci la plupart souffraient aussi d'asthme et/ou de rhinite et étaient allergiques à d'autres aliments (œufs, poisson, lait, noix) [26].

Tous les enfants ayant présenté une réaction immédiate ont eu au moins un des tests d'allergie de type I (RAST, prick-test, test de stimulation des basophiles) positif(s), alors qu'ils sont restés négatifs chez 5 des 14 enfants ayant présenté des réactions retardées. Chez 3 de ces 5 enfants les tests d'allergie retardée, cellulaire (patch-test, test de prolifération des lymphocytes) ont été positifs. Quatre sur les 5 avaient la diarrhée. Un enfant sur

deux (9/18) était sensibilisé à la gliadine (test de stimulation des basophiles positif). Sur les 8 enfants qui avaient présenté des symptômes digestifs (dont 7 avaient aussi présenté une poussée d'eczéma) après la charge, un seul était porteur d'un haplotype HLA retrouvé dans la maladie cœliaque (DR3/4). Aucun de ces 8 enfants n'a eu de biopsie intestinale [26]. Il est donc impossible de savoir si certains au moins de ces enfants, étaient porteurs ou non d'une entéropathie « non cœliaque » avec de petits signes d'activation lymphocytaire ou d'autres anomalies immunohistologiques mineures.

ALLERGIES AIGUËS ET PROLONGÉES AU GLUTEN

La coexistence souvent notée chez un même malade de manifestations aiguës et prolongées de sensibilisation à une même protéine (protéines du lait de vache, gliadine, essentiellement [12]) et l'ignorance persistante où l'on est des mécanismes responsables de la rupture de la tolérance aux antigènes ingérés, c'est-à-dire de l'allergie alimentaire, expliquent sans doute les nombreuses études cherchant à savoir si une forme d'allergie fait le terrain de l'autre ou non.

S'il est bien établi qu'à la maladie cœliaque sont associées, de façon privilégiée de nombreuses affections partageant avec elle le même terrain immunogénétique (dermatite herpétiforme, diabète insulino-dépendant, maladies auto-immunes comme la thyroïdite, le syndrome de Sjögren... [27]), la preuve n'a pas été apportée de façon convaincante que la prévalence de l'allergie était augmentée dans la maladie cœliaque. Les séries sont très petites [28] ou les augmentations de prévalence concernent les familles des malades, mais pas les malades eux-mêmes [29]. Dans une étude cas-contrôles, récente, soigneusement menée en Italie, et concernant une série importante de 82 cœliaques la prévalence des manifestations d'atopie était identique chez les malades (30,5 %) et les contrôles (32,2 %) [30]. Dans une très importante série espagnole les manifestations d'atopie (asthme) ne sont retrouvées que dans 1,5 p. cent des cas [10].

Inversement, nous avons vu qu'au sein d'un groupe, certes restreint, d'enfants atopiques présentant une allergie aiguë au gluten aucun cas de maladie cœliaque n'a été retrouvé [26]. Ceci était prévisible compte tenu des fréquences relatives des formes prolongées (de l'ordre de 1/1 000) et aiguës (de l'ordre de 1/100) d'allergie au gluten.

Si dans certains cas (urticaire, œdème de Quincke) les symptômes cliniques de l'allergie au

gluten permettent d'en déduire son mécanisme avec une quasi-certitude (hypersensibilité à IgE), dans d'autres la symptomatologie très peu spécifique (diarrhée, vomissements, eczéma) ne permet aucune déduction physiopathogénique simple. La pratique de la biopsie intestinale a permis de commencer à comprendre la physiopathologie de la maladie cœliaque. L'étude systématique des anomalies immunohistologiques fines de la muqueuse intestinale dans les autres formes d'allergie au gluten reste à faire.

RÉFÉRENCES

- Olives J.P., Le Tallec C., Ghisolfi J. – Étude épidémiologique de la maladie cœliaque dans la région Midi-Pyrénées. *Gastroentérol. Clin. Biol.*, 1992, 16, A4 (Résumé).
- Shewry P.R., Tatham A.S., Kasarda D.D. – Cereal proteins and coeliac disease. In: Marsh M.N. ed., *Coeliac Disease*, Blackwell, Oxford, 1992, pp. 305-348.
- Djilali-Saiah I., Caillat-Zucman S., Schmitz J., Chales-Vieira M.L., Bach J.F. – Polymorphism of antigen processing (TAP, LMP) and HLA Class II genes in celiac disease. *Human Immunol.*, 1994, 40, 8-16.
- Schmitz J. – La maladie cœliaque. In : Navarro J., Schmitz J., eds, *Gastroentérologie Pédiatrique*, Paris, Flammarion Médecine Sciences, 1986, pp. 212-228.
- Kutlu T., Brousse N., Rambaud C. et coll. – Numbers of T cell receptor (TCR) $\alpha\beta^+$ but not of TCR $\gamma\delta^+$ intraepithelial lymphocytes correlate with the grade of villous atrophy in coeliac patients on a long term normal diet. *Gut*, 1993, 34, 208-214.
- Weijers H.A., Lindquist B., Anderson C.M. et coll. – Round table discussion. Diagnostic criteria in coeliac disease. *Acta Paediatr. Scand.*, 1970, 59, 461-463.
- Schmitz J., Arnaud-Battandier F., Jos J., Rey J. – Long term follow-up of childhood coeliac disease. Is there a natural recovery? *Pediatr. Res.*, 1984, 18, 1054 (Résumé).
- Maki M., Lahdeaho M.L., Hallstrom O., Viander M., Visakorpi J.K. – Postpubertal gluten challenge in coeliac disease. *Arch. Dis. Child.*, 1989, 64, 1604-1607.
- Ferguson A., Arranz E., O'Mahony S. – Clinical and pathological spectrum of coeliac disease-active, silent, latent, potential. *Gut*, 1993, 34, 150-151.
- Polanco I., Prieto G., Lama R. et coll. – Associated diseases in children with coeliac disease. In: Mearin M.L., Mulder C.J.J., *Coeliac Disease*, Dordrecht, Kluwer Acad. Pub., 1991, pp. 123-129.
- McNeish A.S., Harms H.K., Rey J. et coll. – The diagnosis of coeliac disease. *Arch. Dis. Child.*, 1979, 54, 783-786.
- Schmitz J., Rey F., Jos J., Rey J. – Sensibilisation aux protéines du lait et du soja. *Arch. Fr. Pédiatr.*, 1976, 33, 719-721.
- Visakorpi J.K., Immonen P. – Intolerance to cow's milk and wheat gluten in the primary malabsorption syndrome in infancy. *Acta Paediatr. Scand.*, 1967, 56, 49-56.
- Vitoria J.C., Camarero C., Sojo A. et coll. – Enteropathy related to fish, rice and chicken. *Arch. Dis. Child.*, 1982, 57, 44-48.
- Iyngkaran N., Abidin Z., Meng L.L., Yadav M. – Egg protein induced villous atrophy. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 1982, 1, 29-33.
- Phillips A.D., Rice S.J., France N.E., Walker-Smith J.A. – Small intestinal intraepithelial lymphocyte levels in cow's milk protein intolerance. *Gut*, 1979, 20, 509-512.
- Chan K.N., Phillips A.D., Walker-Smith J.A., Koskimies S., Spencer J. – Density of $\gamma\delta$ T cells in small bowel mucosa related to HLA-DQ status without coeliac disease. *Lancet*, 1993, 342, 492-493.
- Maki M., Holm K., Collin P., Savilahti E. – Increase in $\gamma\delta$ T cell receptor bearing lymphocytes in normal small bowel mucosa in latent coeliac disease. *Gut*, 1991, 32, 1412-1414.
- Holm K., Maki M., Savilahti E. et coll. – Intraepithelial $\gamma\delta$ T cell-receptor lymphocytes and genetic susceptibility to coeliac disease. *Lancet*, 1992, 339, 1500-1503.
- Verkasalo M., Kuitunen P., Tiilikainen A., Savilahti E. – HLA antigens in intestinal cow's milk allergy. *Acta Paediatr. Scand.*, 1983, 72, 19-22.
- Cooper B.T., Holmes G.K.T., Ferguson R. et coll. – Gluten-sensitive diarrhea without evidence of celiac disease. *Gastroenterology*, 1980, 79, 601-606.
- Picarelli A., Maiuri L., Mazzilli M.C. et coll. – Non celiac gluten sensitive disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 1995, 20, 446 (Résumé).
- Cheikh A., Barbet P., Leke L., Dupont C. – Incontinence fécale et allergie au gluten. *Arch. Fr. Pédiatr.*, 1993, 50, 361-362.
- Kajosaari M. – Food allergy in Finnish children aged 1 to 6 years. *Acta Paediatr. Scand.*, 1982, 71, 815-819.
- Bock A.S., Atkins F.M. – Patterns of food hypersensitivity during sixteen years of double-blind, placebo-controlled food challenges. *J. Pediatr.*, 1990, 117, 561-567.
- Rasanen L., Lehto M., Turjanmaa K., Savolainen J., Reunala T. – Allergy to ingested cereals in atopic children. *Allergy*, 1994, 49, 871-876.
- Collin P., Maki M. – Associated disorders in coeliac disease: clinical aspects. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1994, 29, 769-775.
- Kelly C.P., O'Shea B., Kelly J., Feighery C., Weir D.G. – Atopy and childhood coeliac disease. *Lancet*, 1987, 2, 109.
- Rossipal E. – On the association of coeliac disease with allergic disorders. A study of family histories of 110 families with one or two children with coeliac disease. In: McConnel R.B. ed., *The Genetics of Coeliac Disease*, Lancaster, MTP Press, 1981, pp. 85-92.
- Greco L., De Seta L., D'Adamo G. et coll. – Atopy and coeliac disease: Bias or true relation? *Acta Paediatr. Scand.*, 1990, 79, 670-674.

