

Diagnostic immunologique de la maladie coeliaque chez l'enfant. Mise au point

B. Admou¹, M. Sbihi², F. Bienvenuc³, L. Chabaa¹

¹Faculté de médecine et de pharmacie, université Cadi Ayyad, Sidi Abbad, Marrakech, Maroc

²Service de pédiatrie, CHU Mohamed-VI, Marrakech, Maroc

³Laboratoire d'immunologie, centre hospitalier Lyon-Sud, Lyon, France

RÉSUMÉ

La maladie coeliaque (MC) est une entéropathie auto-immune induite par le gluten alimentaire chez des sujets génétiquement prédisposés. La production d'autoanticorps au cours de la MC serait secondaire à la reconnaissance par le système immunitaire de la transglutaminase complexée à la gliadine, induisant des anticorps (Ac) spécifiques de la maladie: Ac antigliadine (AGA), anti-endomysium (EMA) et anti-transglutaminase tissulaire (tTGA). Les enfants coeliaques peuvent présenter essentiellement des formes cliniques atypiques ou silencieuses de la maladie, avec des symptômes extradigestifs fréquents, conduisant au retard diagnostique et exposant les malades à de complications parfois graves. En dépit de la nécessité d'une preuve histologique pour confirmer la maladie, les tests sérologiques constituent des outils de dépistage et de diagnostic de grande valeur. Ils permettent d'identifier les patients pour lesquels la biopsie intestinale est indiquée, de dépister les enfants à risque et d'évaluer l'adhésion au régime sans gluten. La démarche du diagnostic immunologique repose actuellement sur la recherche initiale des tTGA d'isotype IgA, puis lorsque positifs, des EMA, marqueurs hautement spécifiques de la maladie. Il est cependant nécessaire d'éliminer un déficit sélectif en IgA, fréquent au cours de la MC. Les Ac anti-tTG, dont la sensibilité et la spécificité sont relativement comparables à celles des EMA, ont tendance à supplanter les AGA pour le dépistage de la MC. Ils sont également plus appropriés pour le suivi des enfants sous régime sans gluten.

Mots-Clés: Maladie coeliaque; Anticorps antigliadine; Anticorps anti-endomysium; Anticorps anti-transglutaminase tissulaire; Diagnostic immunologique.

RIASSUNTO

Diagnostica immunologica della malattia celiaca nel bambino. Stato dell'arte. La malattia celiaca (MC) è una enteropatia autoimmune indotta dal glutine contenuto negli alimenti in soggetti geneticamente predisposti. La produzione di autoanticorpi nel corso della MC deriva dal riconoscimento da parte del sistema immunitario della transglutaminasi tessutale legata alla gliadina, con induzione della sintesi di anticorpi (Ab) specifici della malattia: Ab antigliadina (AGA), Ab anti-endomisio (EMA) ed Ab anti-transglutaminasi tessutale (tTGA). I bambini con MC possono presentare forme cliniche atipiche o silenti della malattia frequentemente con sintomi non legati all'apparato digerente determinando ritardi diagnostici ed esponendo il paziente a complicanze anche gravi. Al di là della necessità di un riscontro istologico per confermare la malattia, i parametri sierologici costituiscono mezzi di screening e diagnosi di grande valore. Essi consentono di identificare i pazienti per i quali è indicata la biopsia intestinale, di evidenziare i bambini a rischio e di valutare il mantenimento di un regime dietetico privo di glutine. Il percorso della diagnostica immunologica della MC si basa sulla ricerca iniziale dei tTGA di classe IgA eventualmente seguiti, in caso di positività, dagli EMA, marcatori con specificità pressoché assoluta per la malattia. E' peraltro necessario escludere un deficit selettivo di IgA, frequentemente associato a MC. Gli Ab anti tTG, le cui sensibilità e specificità sono sovrapponibili a quelle degli EMA, stanno attualmente soppiantando gli AGA nello screening della MC; essi rappresentano anche un ausilio adeguato per il monitoraggio della compliance dei bambini alla dieta priva di glutine.

Parole chiave: Malattia celiaca; Anticorpi antigliadina; Anticorpi anti-endomisio; Anticorpi anti transglutaminasi tessutale; Diagnosi immunologica.

ABSTRACT

Celiac disease is an autoimmune enteropathy induced by the gluten in genetically predisposed individuals. The production of the autoantibodies in the disease is a result of recognition by the immune system of tissue transglutaminase combined with the gliadin, inducing antibodies (ab) that are specific to celiac disease such as antigliadin (AGA), anti-endomysium (EMA) and antitissue transglutaminase (tTGA) antibodies. The children with CD may primarily show atypical or silent clinical forms with extradigestive symptoms, leading to delay of diagnosis and expose patients to serious complications. AGA, EMA and tTGA permit to identify patients for whom intestinal biopsy is recommended, to detect children running the risk of celiac disease and to assess the adherence to gluten free diet. Despite the need of an histological proof to confirm the disease, serologic tests have a great value in screening and diagnosing CD. To diagnose CD, it is recommended to initially seek for IgA tTGA isotypes, provided ruling out an IgA deficiency, mostly associated to CD. This first step should be followed by EMA test; which is a highly specific marker of the disease. The tTGA test for whom performances are relatively as good as those of EMA test is currently supplanting AGA test for the screening of the CD. It also represents an adequate tool for the follow-up of children under gluten free diet.

Key words: Celiac disease; Antigliadin antibodies; Anti-endomysium antibodies; Antitissue transglutaminase antibodies; Immunologic diagnosis

INTRODUCTION

La maladie coeliaque (MC) est une entéropathie auto-immune induite par un antigène alimentaire, la gliadine, survenant chez des sujets génétiquement prédisposés. Elle est caractérisée dans sa forme classique par une atrophie villositaire sévère prédominant au niveau de l'intestin grêle proximal^{1,6}. La MC représente un modèle simple d'association avec le système HLA puisque plus de 90% des patients expriment la molécule HLA DQ2 et 5 à 10% expriment la molécule HLA DQ8^{16,24,35}. D'autres études évoquent la contribution de gènes non HLA non encore clairement identifiés dans le développement de la maladie^{7,33}.

La MC représente un problème de santé publique dans beaucoup de pays y compris aux États-Unis et en Europe²². Sa prévalence est estimée à environ 1/300 en Europe et aux États-Unis avec beaucoup de cas diagnostiqués à l'âge adulte²⁴. Une prévalence élevée a été décrite au Moyen Orient et également en Afrique du Nord, notamment en Tunisie où elle est évaluée à 1/157^{4,35}. Les manifestations cliniques de la maladie sont polymorphes avec beaucoup de formes cliniques silencieuses ou atypiques^{22,24,35}. La méconnaissance du diagnostic de la MC chez un enfant l'expose aux risques de petite taille et d'hypofertilité et peut avoir des conséquences graves même en l'absence de symptômes⁸. Le risque accru de mortalité accompagnant la MC est largement attribué à des complications intestinales malignes lymphocytes T (LT) tels le lymphome et l'adénocarcinome, dont le risque est respectivement six et 1,3 fois plus fréquent que chez la population normale^{8,35}. De plus, près de 50% des malades sont exposés au risque de déminéralisation osseuse⁸.

La majorité de ces complications est prévenue ou corrigée par le régime sans gluten (RSG), ce qui justifie tant le diagnostic précoce des formes symptomatiques que le dépistage des formes peu symptomatiques, atypiques ou silencieuses^{8,16,24}.

Plusieurs anticorps (Ac) ont été mis en évidence dans le sérum des patients atteints de MC notamment : des Ac antigliadine (AGA), anti-endomysium (EMA) et anti-transglutaminase tissulaire (tTGA)^{24,35}. Ces Ac constituent des outils de dépistage et de diagnostic de grande valeur. Ils ont également un intérêt important dans le suivi des patients mis sous RSG³.

L'objectif de cette mise au point est d'évaluer l'importance du bilan immunologique dans le diagnostic et le suivi

de la MC chez l'enfant.

AUTOANTICORPS ET PHYSIOPATHOGÉNIE DE LA MALADIE COELIAQUE

La MC est la conséquence d'une réponse immunitaire inadaptée à la gliadine alimentaire dans laquelle des autoAc auraient un rôle pathogénique important^{6,19}.

Les peptides de la gliadine subissent une désamidation grâce à une enzyme intracellulaire ubiquitaire, la transglutaminase tissulaire (tTG) qui crée des charges négatives au niveau des peptides de la gliadine, favorisant ainsi leur ancrage dans les poches à peptides des molécules HLA DQ2 et DQ8 qui contiennent normalement des acides aminés chargés positivement^{11,32}. Cela potentialise leur présentation au sein de ces molécules, aboutissant à l'activation des lymphocytes TCD4⁺ spécifiques de la gliadine⁶. La reconnaissance par le système immunitaire de la transglutaminase complexée à la gliadine entraîne la production d'AGA et de tTGA grâce aux signaux de costimulation fournis par les lymphocytes T (LT) antigliadine aux lymphocytes B^{6,11,29,32} (Fig. 1A et B). L'Ac anti-tTG peut inhiber les effets du *transforming growth factor-β* (TGF-β), élément indispensable à la formation des villosités intestinales, ce qui inhibe la différenciation des cellules épithéliales cryptiques de la muqueuse intestinale¹⁹. De plus, les LT (DQ2 et DQ8) produisent de l'IFN-γ, ce qui active d'autres cellules T productrices de métalloprotéinases à l'origine d'une réaction inflammatoire¹⁸.

Les réactions immunitaire et inflammatoire ainsi induites provoquent de plus la production d'autoAc, mais aussi la destruction de la muqueuse intestinale^{11,29,32}.

AUTOANTICORPS: DESCRIPTION ET MISE EN ÉVIDENCE

Plusieurs Ac spécifiques peuvent être mis en évidence dans le sérum des patients atteints de MC.

Les anticorps anti-endomysium

L'endomysium est une protéine retrouvée au niveau de la matrice collagène du tissu conjonctif humain et de l'oesophage du singe³⁴. La présence d'EMA de type IgA est parfaitement corrélée à la maladie, puisque sa spécificité est estimée à environ 99% et sa sensibilité dépasse

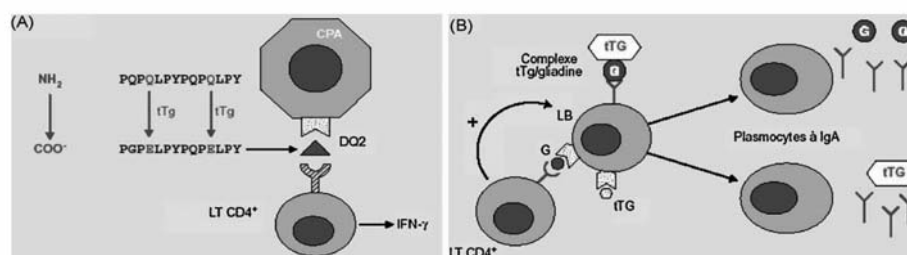


Figure 1

A et B. Déclenchement des réponses T et B antigliadine et anti-transglutaminase dans le chorion intestinal [6]. LTCD4: lymphocytes T CD4; LB: lymphocytes B; IFN-γ: interféron gamma; tTG: transglutaminase tissulaire; G: gliadine.

90%³⁴. Sa détection nécessite l'immunofluorescence indirecte utilisant comme substrat, l'oesophage de singe ou le cordon ombilical humain^{16,34}. Ce test de réalisation relativement délicate requiert une certaine expertise et demeure coûteux³⁴. De plus, il a été démontré que la cible antigénique principale (ou unique) des EMA n'est autre que la tTG dont la découverte a permis de mieux comprendre la physiopathologie de la MC et de développer de nouveaux tests diagnostiques basés sur la recherche d'Ac anti-transglutaminase²⁹.

Les anticorps anti-transglutaminase

La tTG, une enzyme intracellulaire ubiquitaire est la cible des autoanticorps caractéristiques de la MC, initialement appelés anti-endomysium ou antiréticuline^{6,11}. Le développement de tests immunoenzymatiques de type Elisa, utilisant comme antigène une tTG recombinante d'origine humaine ou animale permet de détecter et de quantifier les Ac anti-tTG de type IgA avec une sensibilité et une spécificité comparables à celles des EMA^{31,34}. Certains auteurs ont montré que les tests basés sur la tTG recombinante d'origine humaine (tTG rh) sont plus performants que ceux utilisant la tTG d'origine animale (*guinea-pig tTG*), considérée moins spécifique que la première²⁵.

Les anticorps antigliadine

Les peptides de la gliadine alimentaire ayant subi une catalyse et une désamidation par la tTG forment des complexes antigéniques, à l'origine de la formation d'AGA et anti-tTG, de classes IgG et IgA^{11,32}. Les IgA-AGA sont plus sensibles et plus spécifiques que les IgG²³. Les AGA sont faciles à mesurer au laboratoire par technique Elisa³¹. La fiabilité de ce test varie avec l'âge de l'enfant et le degré d'activité de la maladie: chez les enfants plus âgés, surtout quand la maladie est cliniquement muette, les résultats de ce test sont moins fiables²⁶.

INDICATIONS ET APPROCHE DU DIAGNOSTIC IMMUNOLOGIQUE

Présentation clinique de la maladie coeliaque

La prévalence de la MC a longtemps été sous-estimée, en raison des formes cliniques atypiques ou silencieuses qui sont actuellement majoritaires. Son expression clinique varie en effet avec l'âge.

Chez le nourrisson et le jeune enfant, la MC est souvent symptomatique (forme active ou classique) avec diarrhée, ballonnement abdominal, cassure de la courbe de poids puis de la taille, amaigrissement et dénutrition et asthénie. Elle débute souvent dans les semaines suivant l'introduction du gluten (entre six et neuf mois)^{5,16}.

Chez le grand enfant, il existe de nombreuses formes asymptomatiques ou paucisymptomatiques (MC silencieuse) dans lesquelles la diarrhée et le syndrome de malabsorption sont au second plan. Les seuls signes évocateurs

seront alors une anémie ferriprive résistant aux traitements substitutifs, un retard de croissance et/ou pubertaire isolé, des douleurs abdominales, des troubles chroniques du transit sous forme de vomissements, voire même de constipation^{5,12,28} (Tableau 1). Par ailleurs, du fait de facteurs génétiques communs, plusieurs associations morbides sont décrites au cours de la MC, c'est le cas du diabète insulino-dépendant, présent dans environ 5% des cas, de la dermatite herpétiforme où l'atrophie villositaire est quasi-constante et du déficit en IgA qui est présent chez 2 à 3% des patients coeliaques et y est dix fois plus fréquent que dans la population générale^{21,24}. La maladie peut également être dépistée dans la fratrie d'un cas index ou chez un enfant apparenté d'un patient coeliaque (Fig. 2)^{16,28}. Ces sujets possèdent très souvent un terrain génétique prédisposant (HLA DQ2/DQ8) et des marqueurs de sensibilisation au gluten (augmentation isolée des lymphocytes intraépithéliaux (LIE) à la biopsie intestinale, avec présence d'Ac EMA et/ou tTGA; ils sont dits porteurs d'une maladie « latente » dont la prévalence est inconnue¹³. La MC peut s'associer également à des maladies auto-immunes, à des troubles neurologiques et à des maladies héréditaires (Tableau 1)¹².

Approche diagnostique

Le diagnostic de la MC est assuré grâce à une combinaison d'arguments cliniques, sérologiques et histologiques⁵. Les tests sérologiques ont en effet complètement transformé les conditions du diagnostic de la maladie, en permettant aux pédiatres de rattacher facilement à la MC tant les formes cliniques classiques qu'une symptomatologie atypique ou extradiigestive peu spécifique²⁸. Ils permettent ainsi d'identifier les patients pour lesquels la biopsie intestinale est indiquée, de dépister les patients à risque de MC et d'évaluer l'adhésion au RSG¹⁶. Pour le dépistage de la MC, il est recommandé de combiner deux tests sérologiques. En raison de leurs faibles performances par rapport aux tests tTGA et EMA (Tableau 2), les AGA ne peuvent pas être utilisés seuls à visée diagnostique¹⁸. En effet, ces derniers peuvent être positifs au cours de pathologies digestives diverses (gastroentérite, maladie inflammatoire digestive, mucoviscidose, allergie aux protéines du lait de vache...)²³. Ils sont de ce fait de moins en moins utilisés. Néanmoins, ils demeurent un bon marqueur diagnostique chez les enfants âgés de moins de 18 mois⁵. En revanche, plusieurs auteurs recommandent actuellement de rechercher uniquement les IgA-tTGA et

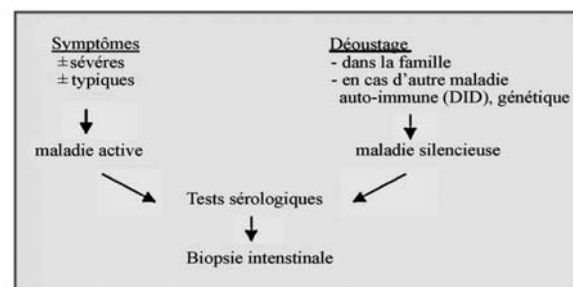


Figure 2
Mode d'entrée dans la maladie coeliaque²⁸.

Tableau 1 Manifestations cliniques de la maladie cœliaque (MC) chez l'enfant [12].

Manifestations secondaires à une MC non traitée	Maladies associées ou secondaires à une MC non traitée	Maladies génétiques associées à la MC
<i>Symptômes classiques de la MC</i>	<i>Maladies auto-immunes</i>	Syndrome de Down Syndrome de Turner Syndrome de Williams Déficit en IgA
Distension abdominale Anorexie Diarrhée chronique ou récurrente Retard de croissance ou perte de poids Irritabilité Faiblesse musculaire Crise cœliaque ^a (rare)	Diabète de type 1 Thyroïdite Syndrome de G.-Sjögren <i>Troubles neurologiques et psychiatriques</i> Ataxie Autisme	
<i>Symptômes non classiques de la MC</i>	Dépression Épilepsie avec calcifications intracrâniennes	
Arthrite Aphtes et stomatite Constipation Hypoplasie de l'émail dentaire Dermatite herpétiforme Hépatite	<i>Néphropathie à IgA</i> <i>Ostéopénie / ostéoporose</i>	

^a Crise cœliaque : diarrhée liquidienne explosive, distension abdominale, déshydratation, désordres électrolytiques, hypotension, aspect léthargique.

Tableau 2 Sensibilité et spécificité des tests sérologiques chez l'enfant [28].

Test	IgA-EMA	IgA-tTGA	IgA-AGA
Performance (%)			
Sensibilité	90	93	83
Spécificité	99	95	82
Reproductibilité	93	83	62

AGA : antigliadin antibodies ; EMA : anti-endomysium antibodies ; tTGA : tissue transglutaminase antibodies.

les IgA-EMA dont la corrélation semble excellente²⁸. La facilité d'exécution, la fiabilité et le coût modéré du test tTGA justifient son utilisation comme test de dépistage de première intention^{23,28}. Bienvenu⁵ propose ainsi une démarche diagnostique basée essentiellement sur le test tTGA (Fig. 3). Le diagnostic doit être ensuite corroboré par la recherche d'Ac IgA-EMA, marqueurs hautement spécifiques de la MC^{15,19}. L'utilisation du test tTGA ou EMA seuls peut sous-estimer la prévalence de la maladie. En effet, le test tTG peut manquer de sensibilité chez les patients diabétiques¹⁶ ou en cas d'hépatopathie chronique du fait d'une cross-réactivité avec les antigènes du foie³⁰. Les tests sérologiques peuvent cependant être pris en défaut en cas de déficit en IgA. Il est alors recommandé de rechercher les IgG-tTGA. Le dosage des IgA totales doit donc être systématiquement demandé dans le bilan réalisé devant une suspicion de MC^{5,23,24}.

La biopsie intestinale, considérée comme « l'étalon or » (ou « gold standard ») du diagnostic de la MC, se justifie alors plus quand le résultat des tests sérologiques est positif, ou lorsque ceux-ci sont négatifs, mais le tableau clinique est très évocateur¹⁶. Elle apporte la certitude diagnostique en objectivant deux caractéristiques histologiques principales:

- une augmentation des LIE (> 40%), qui constitue le stigmate le plus précoce et le plus spécifique de l'effet du gluten sur la muqueuse intestinale. Elle peut néanmoins être observée dans d'autres maladies immunologiques (allergie aux protéines du lait de vache, maladie de Crohn, rejet de greffe intestinale, maladie du greffon contre l'hôte, entéropathies auto-immunes) ou infectieuses (giardiase, entéropathie infectieuse aiguë);

- une hyperplasie des cryptes intestinales associée à une destruction progressive des villosités, réalisant au maximum une muqueuse plate²³.

Certains auteurs suggèrent que dans un avenir proche, la fiabilité des tests sérologiques autorisera de se passer de la biopsie intestinale dans les formes typiques, notamment en cas de taux élevés d'Ac tTGA²⁰.

De plus, l'amélioration des symptômes après suppression du gluten alimentaire permettra de reconforter le diagnostic¹⁸. L'histologie intestinale restera en revanche un élément diagnostique incontournable pour les formes avec symptomatologie atypique ou associées à un déficit en IgA, et les cas douteux²³. De plus, le titre des Ac IgA-tTGA et IgA-EMA corrèle avec le degré d'atrophie de la muqueuse intestinale et parfois aussi avec le mode d'expression clinique de la maladie. Cependant, des formes cliniques séronégatives ont été décrites par plusieurs auteurs^{10,14,15}. Diamanti et al.⁹ considèrent que des titres de tTGA supérieurs ou égaux à 20 UI/mL sont hautement prédictifs de l'atrophie villositaire chez les patients symptomatiques, alors que des valeurs de tTGA inférieures à 20 UI/mL doivent être corrélées aux données histologiques et à l'étude HLA, en vue d'éviter des faux-positifs⁹. L'absence de

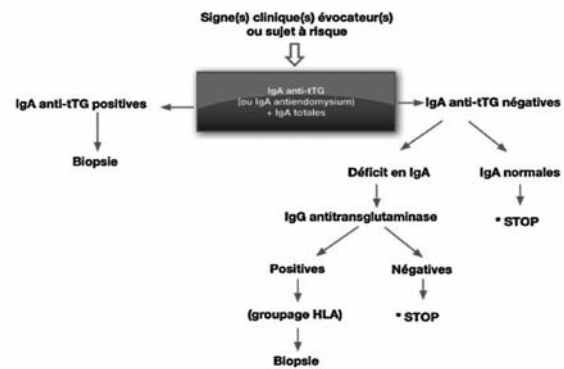


Figure 3 Place des marqueurs sériques dans l'aide au diagnostic de la maladie cœliaque. *En cas de discordance entre la sérologie et la clinique: revoir la clinique (notamment l'existence d'un régime pauvre en gluten), vérifier la sérologie à distance, vérifier le groupe HLA.

molécules HLA DQ2 et DQ8, fortement liées à la maladie (supérieur à 95% des cas) permet de l'éliminer avec une très forte probabilité. Un résultat positif est en revanche moins informatif^{17,28}.

En revanche, en l'absence de signes histologiques évocateurs de la MC et devant la présence d'autoanticorps, la plupart des auteurs recommandent une surveillance clinicobiologique au long cours³⁰.

Autoanticorps et suivi du régime sans gluten

Les risques de complications à long terme liés à la MC, notamment les cancers et les neuropathies, représentent un argument solide pour la mise en place et le suivi du RSG chez les enfants coeliaques². Ses indications peuvent être envisagées selon trois modalités (Tableau 3):

- une MC symptomatique ou active en est une indication formelle et est alors d'ordre thérapeutique;
- devant une maladie silencieuse, le RSG est discuté selon deux circonstances:
 - maladie silencieuse découverte à l'occasion d'un dépistage sérologique dans la famille d'un coeliaque ou chez un malade à risque (diabète insulino-dépendant, dermatite herpétiforme): dans ce cas, le moindre signe clinique ou nutritionnel permettrait de considérer le sujet comme symptomatique et plaide en faveur du régime d'exclusion,
 - maladie devenant silencieuse dans la seconde enfance après que la maladie active de la première enfance a été traitée plusieurs années par un RSG bien suivi,
 - dans ces deux situations et chez un enfant vraiment asymptomatique cliniquement et biologiquement, la décision d'instaurer ou de reprendre un RSG n'est alors que préventive;
- pour les formes latentes (sujets génétiquement prédisposés à muqueuse intestinale normale), des études récentes préconisent une simple surveillance clinique et biologique²⁷.

Tous les Ac décrits au cours de la MC voient leurs titres chuter après introduction d'un RSG. Il n'existe cependant pas de corrélation entre l'évolution des titres de ces Ac et celle des lésions de la muqueuse intestinale même après une année de RSG²⁵. Les titres de ces Ac sont habituellement indétectables au bout de six à 12 mois d'un RSG bien suivi^{16,27}. Ils peuvent néanmoins rester positifs jusqu'à 31 mois lorsque les titres initiaux sont très élevés¹⁶. La persistance d'Ac chez les enfants sous RSG après plus d'une année est suggestive d'une mauvaise observance du régime¹⁵. De plus, plusieurs auteurs s'accordent sur l'utilité d'un suivi des patients sous RSG à intervalle rapproché: à un, trois, six et 12 mois, en se basant sur le dosage des Ac tTGA ou EMA de type IgA,

substitués par les IgG en cas de déficit sélectif en IgA²⁵. Le test IgA-tTGA représente par ailleurs une méthode appropriée pour le suivi des malades coeliaques sous RSG¹⁹.

CONCLUSION

Une MC dont le diagnostic est méconnu chez l'enfant peut avoir des conséquences majeures à l'âge adulte. Cela devrait inciter à l'optimisation des conditions du diagnostic chez l'enfant par la généralisation de la recherche d'autoanticorps qui constitue actuellement la première étape du diagnostic de la maladie. La biopsie intestinale demeure l'étape ultime de la démarche diagnostique et devrait être réservée aux enfants pour lesquels la sérologie est évocatrice. La sensibilité et la spécificité du test AGA sont insuffisantes, celles du test EMA sont très élevées, sa réalisation requiert cependant un laboratoire spécialisé et demeure coûteuse. En revanche, le test TGt de pratique facile et rapide se prête maintenant tant au diagnostic qu'au suivi des patients sous RSG.

RÉFÉRENCES

1. **Arentz-Hansen H, McAdam SN, Molberg O, et al.** Celiac lesion T cells recognize epitopes that cluster in regions of gliadins rich in proline residues. *Gastroenterology* 2002;123(3):803-9.
2. **Baudon JJ, Chevalier J, Boccon-Gibod L, et al.** Outcome of infants with celiac disease. *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29:1097-102.
3. **Baudon JJ, Johanet C, Absalon YB, et al.** Diagnosing celiac disease: a comparison of human tissue transglutaminase antibodies with antigliadin and antiendomysium antibodies. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158: 584-8.
4. **Ben Hariz M, Kallel-Sellami M, Kallel L, et al.** Prevalence of celiac disease in Tunisia: massscreening study in schoolchildren. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19(8):687-94.
5. **Bienvenu F.** Stratégie d'exploration immunologique de la maladie coeliaque. *Rev Fr Lab* 2008;404:31-6.
6. **Cerf-Bensussan N, Jabri B.** La maladie coeliaque: une maladie auto-immune induite par un antigène alimentaire. *Med Sci Synth* 2001;17:1129-38.
7. **Ciccocioppo R, Di Sabatino A, Corazza GR.** The immune recognition of gluten in celiac disease. *Clin Exp Immunol* 2005;140: 408-16.
8. **Cosnes J, Cosnes C, Cosnes A, et al.** Maladie coeliaque méconnue dans l'enfance. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26(6-7):616-23.
9. **Diamanti A, Colistro F, Calce A, et al.** Clinical value of immunoglobulin A antitransglutaminase assay in the diagnosis of celiac disease. *Paediatrics* 2006; 118(6): 1696-700.
10. **Donaldson MR, Firth SD, Wimpee H, et al.** Correlation of duodenal histology with tissue transglutaminase and endomysial antibody levels in paediatric celiac disease.

Tableau 3 Indications du régime sans gluten dans la maladie coeliaque de l'enfant ou de l'adolescent [27].

Forme de la maladie	Indication du régime sans gluten
Symptomatique	Thérapeutique
Silencieuse	Préventive : peut être discutée
Latente	Surveillance simple

- Clin Gastroenterol Hepatol= 2007;5(5): 567-73.
11. **Farrell RJ, Kelly CP.** Celiac sprue. N Engl J Med 2002;346(3): 180-2.
 12. **Fassano A.** Clinical presentation of celiac disease in the paediatric population. Gastroenterology 2005;128:68-73.
 13. **Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S.** Clinical and pathological spectrum of celiac disease-active, silent, latent, potential. Gut 1993;34:150-1.
 14. **Green PH.** The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. Gastroenterology 2005;128(4 Suppl. 1):S74-8.
 15. **Green PH, Cellier C.** Celiac disease. N Engl J Med 2007;357: 1731-43.
 16. **Green PH, Jabri B.** Coeliac disease. Lancet 2003;362(2)(9381): 383-91.
 17. **Green PH, Rostami K, Marsh MN.** Diagnosis of coeliac disease. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2005;19(3):389-400.
 18. **Helms S.** Celiac disease and gluten-associated diseases. Review. Altern Med Rev 2005;10(3):172-92.
 19. **Herzog D.** La maladie coeliaque et son nouveau marqueur diagnostique, l'anticorps anti-transglutaminase tissulaire. Paediatrica Erschienen 2000;11(6):S.39.
 20. **Hill PG, Holmes GK.** Coeliac disease: a biopsy is not always necessary for diagnosis. Aliment Pharmacol Ther 2008;27:572-7.
 21. **Lachaux A.** Les formes cliniques trompeuses de la maladie coeliaque. Arch Pediatr 2006;13:572-8.
 22. **Lagerqvist C, Ivarsson A, Juto P, et al.** Screening for adult celiac disease-which serological marker(s) to use? J Intern Med 2001;250:241-8.
 23. **Lamireau T, Clouzeau H.** Comment confirmer le diagnostic de maladie coeliaque? Arch Pediatr 2008;15:504-5.
 24. **Malamut G, Cellier C.** Maladie coeliaque : dépistage de masse ou diagnostic dans des populations ciblées? Gastroenterol Clin Biol 2004;28(10):863-7.
 25. **Midhagen G, Aberg AK, Olcén P, et al.** Antibody levels in adult patients with coeliac disease during gluten-free diet: a rapid initial decrease of clinical importance. J Intern Med 2004;256: 519-24.
 26. **Olives JP.** Nouvelles stratégies diagnostiques de la maladie coeliaque. Arch Pediatr 2001;8(Suppl. 2):4034.
 27. **Schmitz J.** Le régime sans gluten chez l'enfant. J Pediatr Pueric 2007;20:337-44.
 28. **Schmitz J-H, Garnier-Lengliné.** Diagnostic de la maladie coeliaque en 2008. Arch Pediatr 2008;15:456-61.
 29. **Schuppan D.** Current concepts of celiac disease pathogenesis. Gastroenterology 2000;119(1):234-42.
 30. **Schuppan D, Dennis MD, Kelly CP.** Celiac disease: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and nutritional management. Review. Nutr Clin Care 2005;8(2):54-69.
 31. **Tommasini A, Not T, Kiren V, et al.** Mass screening for coeliac disease using antihuman transglutaminase antibody assay. Arch Dis Child 2004;89: 512-5.
 32. **Vahedi K, Bouhnik Y, Matuchansky C.** Maladie coeliaque de l'adulte. Gastroenterol Clin Biol 2001;25:485-94.
 33. **Van Belzen MJ, Meijer JW, Sandkuijl LA, et al.** A major non-HLA locus in celiac disease maps to chromosome 19. Gastroenterology 2003;125(4):1032-41.
 34. **van Heel DA, West J.** Recent advances in celiac disease. Gut 2006;55:1037-46.
 35. **Woodward J.** Coeliac disease. Gastroenterology 2007;35(4): 226-30.

Per corrispondenza:

Dott. B. Admou
Faculté de médecine et de pharmacie
Université Cadi Ayyad
Sidi Abbad, Marrakech, Maroc
e-mail: admou.fmpm@gmail.com