

Méthode sans biopsie – changement de paradigme dans le diagnostic de la maladie cœliaque

Détecter la maladie cœliaque chez les enfants et adolescents – mise à jour

Au cours des 30 dernières années, la présentation clinique et le diagnostic de la maladie cœliaque ont fortement changé, en particulier chez les enfants et adolescents. Depuis 1990, les recommandations relatives à l'établissement du diagnostic ont été adaptées à l'évidence scientifique, d'abord en 2012 puis en 2020, par la European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) [1, 2].

Marc Sidler^a, Carsten Posovszky^b

^a Pädiatrische Gastroenterologie, Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB); ^b Gastroenterologie und Ernährung, Universitäts-Kinderspital Zürich

La maladie cœliaque est une entéropathie à médiation immunitaire à vie, déclenchée par la consommation de gluten et d'autres facteurs chez les personnes présentant une prédisposition génétique. Le gluten est une substance composée de protéines, présente dans de nombreuses céréales (par exemple le blé, le seigle, l'épeautre et l'orge).

Cet article de synthèse résume les recommandations actuelles de l'ESPGHAN de 2020 [2] et les directives S2k actualisées en 2022 de la Société allemande de gastroentérologie et des maladies digestives et métaboliques (DGVS) [3] pour le diagnostic de la maladie

La maladie est souvent qualifiée de «caméléon de la médecine».

cœliaque chez les enfants et adolescents. L'article rédigé en 2020 par Greuter et al. fournit un aperçu détaillé sur la maladie cœliaque et d'autres maladies liées au gluten chez les adultes [4].

Outre la présentation classique de la maladie cœliaque avec symptômes intestinaux de malabsorption et trouble de la croissance, des manifestations monosymptomatiques et atypiques sont de plus en plus diagnostiquées. La

Tableau 1: Diagnostic de la maladie cœliaque: symptômes et constellations / facteurs de risques (d'après les recommandations de l'ESPGHAN [2] et les directives S2k actualisées de la DGVS [3]).

Symptômes gastrointestinaux	<ul style="list-style-type: none"> – Diarrhée chronique ou intermittente – Stéatorrhée – Douleurs abdominales – Constipation – Abdomen ballonné et distendu – Nausées et/ou vomissements récurrents
Symptômes extra-intestinaux	<ul style="list-style-type: none"> – Perte de poids / trouble de la croissance / rachitisme – Retard pubertaire / aménorrhée – Irritabilité / fatigue chronique – Épilepsie, dépression, migraine, TDAH – Arthrite / arthralgies – Carence chronique en fer (anémie) – Densité osseuses réduite (ostéopénie / ostéoporose), fractures fréquentes – Stomatite aphteuse récidivante – Dermate herpétiforme – Lésions de l'émail dentaire – Hausses inexplicables du taux de transaminases – Affections cutanées (psoriasis, alopecie areata, vitiligo, modifications cutanées papulo-pustuleuses chroniques)
Constellations / facteurs de risques	<ul style="list-style-type: none"> – Parents du 1^{er} degré, parfois aussi du 2nd degré avec maladie cœliaque confirmée – Maladies auto-immunes: <ul style="list-style-type: none"> – diabète sucré de type 1, – thyroïdite auto-immune (thyroïdite d'Hashimoto, maladie de Basedow) – Maladies hépatiques (hépatite auto-immune, CSP, CBP) – collagénoses (syndrome de Sjörgen, lupus érythémateux systémique) – polyarthrite rhumatoïde – Syndromes génétiques: <ul style="list-style-type: none"> – trisomie 21 – syndrome de Turner – syndrome de Williams-Beuren – déficit sélectif en IgA

TDAH = trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité; CSP = cholangite sclérosante primitive; CBP = cholangite biliaire primitive

maladie cœliaque est donc souvent qualifiée de «caméléon de la médecine» – outre les troubles gastrointestinaux, elle peut se manifester par une multitude de symptômes extra-intestinaux ou être cliniquement asymptomatique (tab. 1) [2, 5]. À cela s'ajoutent différentes constellations (parent du 1^{er} degré, maladies auto-immunes et syndromes génétiques) qui s'accompagnent d'un risque accru de maladie cœliaque (tab. 1). Du fait de ces manifestations variées, la maladie cœliaque reste sous-diagnostiquée. Le seuil d'initiation d'un diagnostic doit donc être bas [3].

La condition requise pour la fiabilité du diagnostic de la maladie cœliaque repose sur un apport régulier et suffisant de gluten. Si une alimentation sans gluten ou pauvre en gluten a

Le diagnostic de la maladie cœliaque repose sur un apport de gluten.

été débutée avant la mesure des anticorps spécifiques à la maladie cœliaque, une charge de gluten («challenge au gluten») doit être introduite pour pouvoir confirmer ou exclure le diagnostic [3].

La durée et la quantité d'une charge de gluten ne sont pas encore clarifiées par les études scientifiques. Précédant le diagnostic de la maladie cœliaque, les directives actuelles de la DGVS préconisent un régime normal avec consommation journalière d'environ 10 g de gluten (100 g de pâtes crues ou le pain blanc contiennent respectivement environ 9 g), idéalement pendant 3 mois [3].

Si un régime sans gluten ou sans blé a été débuté pour d'autres raisons (p. ex. suspicion d'une maladie associée au blé ou au gluten), il convient de procéder préalablement à l'examen sérologique d'une maladie cœliaque, en particulier chez les personnes présentant des symptômes [3].

Dans un premier temps, un diagnostic sérologique est assuré par la mesure des autoanticorps anti-transglutaminase tissulaire de classe IgA (tTG-IgA) au moyen d'un test validé pour les enfants et d'une courbe de calibrage dans la plage de mesure pertinente [2, 3]. Ils se distinguent par un niveau très élevé de spécificité et sensibilité. Parallèlement, le taux sérique des IgA totales doit être déterminé pour exclure un déficit sélectif en IgA. Le déficit sélectif en IgA est le syndrome d'immunodéficience le plus fréquent (env. 1:500 de la population globale). Le déficit sélectif en IgA survient en outre nettement plus souvent chez les personnes atteintes de la maladie cœliaque (2-3%). En cas de déficit sélectif en IgA, un taux

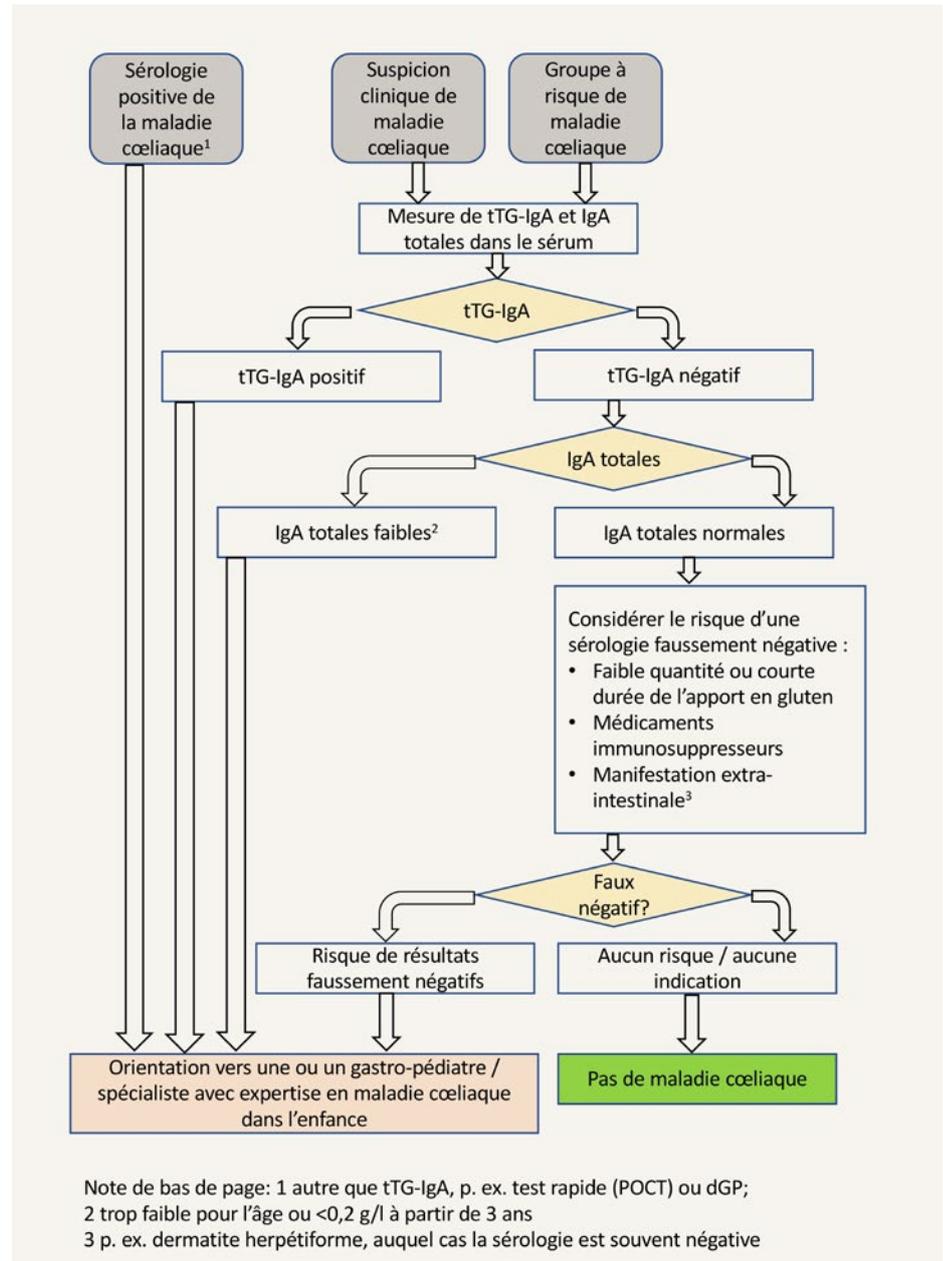


Figure 1: Diagnostic initial de la maladie cœliaque (propre représentation sur la base des recommandations de l'ESPGHAN [2]).

de tTG-IgA non accru n'est pas exploitable (fig. 1) [2, 3].

La mesure des anticorps dirigés contre le peptide de gliadine désamidée (dGP-IgA et dGP-IgG), contre l'endomysium (EMA-IgA et EMA-IgG) et contre la transglutaminase tissulaire de classe IgG n'a aucune valeur diagnostique et ne doit pas être employée dans le diagnostic initial [3].

Chez les enfant et adolescents présentant un résultat de tTG-IgA négatif et une valeur normale d'IgA totales, il convient donc de renoncer à la détermination d'autres autoanticorps [2].

En cas de faible taux d'IgA totales (en-dessous de la valeur normale pour l'âge ou <0,2 g/L à partir de la 3^e année de vie) et de résultat

de tTG-IgA négatif, un test basé sur les IgG (dGP-IgG, EMA-IgG, tTG-IgG) doit être réalisé. Généralement, un test d'anticorps basé sur les IgG suffit pour le diagnostic en présence de déficit en IgA [1, 5].

En raison d'une sensibilité et d'une spécificité insuffisantes, les tests suivants ne conviennent pas et ne doivent donc pas être utilisés: anticorps dirigés contre la gliadine native (AGA) ou l'agglutinine de germe de blé (WGA), la mesure de la zonuline dans le sérum ou les selles et les anticorps spécifiques à la maladie cœliaque dans la salive et les selles [3]. Les tests sanguins rapides (Point-of-Care-Tests, POCT) destinés à mettre en évidence les tTG-IgA ne sont pas quantitatifs et ne sont pas recommandés pour le diagnostic [3]. Ils ont un taux de

sensibilité et spécificité inférieure à celui de la technique ELISA et ne remplacent pas les tests sérologiques quantitatifs de laboratoire [6].

Lors du dépistage sérologique de la maladie cœliaque, il convient de tenir compte de la possibilité de résultats faussement négatifs. Les résultats faussement négatifs se retrouvent particulièrement dans les constellations suivantes [3]:

- Immunodéficience congénitale (déficit sélectif en IgA, common variable immunodeficiency (CVID), maladie de Bruton) ou immunodéficience acquise (médicaments immunosuppresseurs, SIDA);
- Perte de protéines par l'intestin, les reins ou la peau avec hypoprotéïnémie;
- Alimentation réduite en gluten ou sans gluten (voir ci-dessus).

La confusion des échantillons ou des anomalies techniques peuvent constituer d'autres sources d'erreur au laboratoire. L'étude ProCeDe a examiné «head-to-head» les sérums de 707 enfants et adolescents présentant une suspicion élevée de maladie cœliaque au moyen de huit tests de tTG-IgA de divers fabricants. Les résultats des huit tests concordaient pour 82% des sérums. Les 18% restants affichaient des résultats différents, il s'agissait généralement d'un seul test par rapport aux autres [5].

Les valeurs numériques des différents tests sérologiques d'anticorps ne peuvent pas être directement comparées entre elles, car les tests se distinguent dans leurs méthodes de mesure, leur calibrage et le calcul des résultats [3].

En présence d'une suspicion de maladie cœliaque chez les enfants ou adolescents et après diagnostic initial (tTG-IgA positif ou test basé sur les IgG positif en présence de déficit

Les résultats sérologiques des différents tests ne peuvent pas être comparés entre eux.

en IgA), il convient d'impliquer dans le diagnostic **une ou un médecin titulaire d'une spécialisation en gastroentérologie pédiatrique** (fig. 1) [3].

Sur la base de l'anamnèse, des résultats cliniques et des taux d'anticorps spécifiques à la maladie cœliaque, la consultation de gastroentérologie pédiatrique aborde avec les enfants ou adolescents et leurs parents ou tuteurs la nécessité d'autres examens diagnostiques, spécifiquement l'indication du prélèvement de biopsies duodénales [2].

Il y a encore 10 ans, la réalisation de biopsies à partir du duodénum était également la référence dans le diagnostic de la maladie

cœliaque chez les enfants et adolescents. Depuis 2012, il existe pour la première fois, selon les recommandations de l'ESPGHAN, la possibilité d'un diagnostic de la maladie cœliaque sans biopsie («no-biopsy approach»), basée sur certains critères, le niveau de concentration des tTG-IgA (≥ 10 fois la valeur normale) étant décisif [1]. Une étude prospective multicentrique internationale (étude ProCeDe) a confirmé que les critères étaient sûrs pour la prévision d'une atrophie villositaire [5]. Les résultats de l'étude ProCeDe et d'autres travaux ont par la suite confirmé que le diagnostic sans biopsie de la maladie cœliaque chez les enfants et adolescents était sûr en tenant compte de certains critères et pouvait être utilisé chez plus de 50% des enfants et adolescents concernés présentant une suspicion de maladie cœliaque [7-9]. Il peut être renoncé à une biopsie selon les critères suivants de la recommandation de l'ESPGHAN datant de 2020 [2]:

1. **La concentration du taux sérique d'IgA anti-transglutaminase tissulaire doit impérativement être plus de 10 fois au-dessus de la limite supérieure de la normale.**
2. **Pour confirmer le diagnostic, le taux d'IgA anti-endomysium doit être déterminé au moyen d'un deuxième échantillon sanguin et un titre positif doit être présent.**
3. **L'information des parents et patients concernant le pour et contre d'un diagnostic sans biopsie doit être assurée par une ou un gastro-pédiatre.**

Contrairement aux recommandations de l'ESPGHAN de 2012, le typage HLA (mise en évidence de HLA-DQ2 et/ou HLA-DQ8) ainsi que la présence de symptômes ne constituent plus un prérequis pour l'établissement du diagnostic sans biopsie dans les nouvelles directives de 2020 [1, 2].

Chez les enfants et adolescents présentant des taux de tTG-IgA accrus mais en dessous du décuple de la limite supérieure de la normale, l'établissement du diagnostic doit uniquement avoir lieu au moyen de biopsies du duodénum (≥ 4 biopsies du duodénum distal et ≥ 1 biopsie du bulbe duodénaux) [2]. Au vu des modifications histologiques typiques incluant atrophie villositaire, hyperplasie des cryptes et hausse des lymphocytes intraépithéliaux, le diagnostic est établi selon la classification modifiée de Marsh-Oberhuber. En l'absence de ces modifications typiques et en présence d'une évidence d'anticorps spécifiques à la maladie cœliaque accrus, il est question de maladie cœliaque potentielle [1, 3]. Ces patients et patientes peuvent être symptomatiques et développer par la suite une maladie cœliaque présentant le tableau histologique typique. Ils requièrent des contrôles de suivi sérologiques et, le cas échéant, histologiques [3].

Lorsque les tests basés sur les IgG sont positifs en présence d'un déficit sélectif d'IgA, une biopsie est en principe recommandée pour confirmer le diagnostic [2].

Lorsque le diagnostic de la maladie cœliaque est confirmé sur le plan sérologique et histologique, un régime strict d'exclusion du gluten à vie (RSG) est requis tant chez les personnes symptomatiques qu'asymptomatiques, car même de petites quantités de gluten déclenchent chez ces individus une réaction immunologique avec destruction inflammatoire de l'intestin et d'autres maladies consécutives [3]. L'objectif est une quantité de gluten infé-

Même de petites quantités de gluten déclenchent une réaction.

rieure à 10 mg par jour, ce qui correspond à environ 10 miettes de pain. Un aliment est considéré sans gluten lorsqu'il contient au maximum 20 mg/kg de gluten (20 ppm). Le symbole européen sans gluten (épi barré), accompagné du code pays, du numéro de fabricant et de produit, est indiqué pour les produits alimentaires transformés et emballés qui sont fabriqués à partir d'un ou plusieurs ingrédients et ne dépassent pas la teneur en gluten de 20 mg/kg par produit prêt à la vente. L'apprentissage et l'adoption d'un régime sans gluten doivent être assurés et accompagnés individuellement par un conseil nutritionnel spécialisé afin de garantir une exécution avec le moins d'écarts possible et de prévenir les erreurs alimentaires [3]. Cela est également important pour l'effet préventif d'un régime strict sur l'apparition de maladies consécutives. La thérapie nutritionnelle doit en outre porter l'attention sur les éventuels risques d'un RSG, particulièrement en ce qui concerne la répartition des nutriments et les ingrédients nocifs [3]. L'atrophie villositaire entraîne aussi un déficit en disaccharidase et peut déclencher une intolérance secondaire symptomatique au lactose de sorte que, dans ce cas, une alimentation sans lactose soit provisoirement recommandée en accompagnement [3]. Par la suite, la plupart des malades cœliaques tolèrent à nouveau les produits contenant du lactose après régénération de la muqueuse de l'intestin grêle sous RSG. Les thérapies alternatives ne doivent pas être suivies au lieu ni en plus du RSG pour le traitement de la maladie cœliaque, elles sont actuellement examinées dans le cadre d'études chez les adultes [3].

L'avoine et les produits contenant de l'avoine étiquetés sans gluten peuvent être consommés dans le cadre d'un RSG s'ils ne dé-

clenchent aucun symptôme. L'introduction d'avoine non contaminée peut avoir lieu dans l'enfance en l'absence de symptômes, au plus tôt 6 mois après établissement du diagnostic ou lorsque les anticorps spécifiques de la maladie coeliaque affichent des valeurs normales [3].

En cas de potentielle maladie coeliaque, un RSG n'est généralement pas nécessaire. Selon les directives, celui-ci est toutefois recommandé en présence de symptômes ou de carence réfractaire en micronutriments et macronutriments après exclusion d'autres causes [3].

Lors de l'établissement du diagnostic d'une maladie coeliaque, il convient de communiquer aux personnes concernées les coordonnées d'un groupe de soutien ou d'une association de patients – en Suisse romande l'Association Romande de la coeliakie (www.coeliakie.ch) – car l'échange d'expériences améliore aussi la qualité de vie et l'observance [3].

Suivant le diagnostic d'une maladie coeliaque et le début d'un régime sans gluten, des examens médicaux de contrôle doivent avoir lieu régulièrement [3]. Outre l'anamnèse (notamment observance au RSG, éventuelle symptomatique extra-intestinale) et l'examen clinique (notamment poids, taille), une surveillance sérologique – d'abord 3 à 6 mois après

Il n'existe actuellement aucune mesure efficace de prévention.

la pose du diagnostic ou le début de RSG – est recommandée [3]. Chez les malades coeliaques sans déficit en IgA, la mesure de tTG-IgA suffit pour le contrôle de suivi. Chez les personnes présentant un déficit en IgA, un test basé sur les IgG (EMA, tTG-IgG, dGP) doit être réalisé. En raison de l'absence de standardisation des tests de tTG-IgA des différents fabricants, il convient de toujours utiliser le même test pour le contrôle du titre.

En présence d'évolution stable, des contrôles annuels, puis tous les 2 ans, sont ensuite suffisants. Les contrôles de suivi réguliers entraînent une amélioration de l'observance au RSG et de la qualité de vie. Les premiers contrôles – certainement jusqu'à normalisation des anticorps spécifiques à la maladie coeliaque – doivent avoir lieu auprès d'une ou d'un médecin spécialisé en gastroentérologie pédiatrique. Par la suite, le suivi peut aussi être assuré par les prestataires de soins de premier recours disposant des connaissances correspondantes [3].

Outre la surveillance sérologique, le contrôle d'autres paramètres de laboratoire

peut être pertinent, en particulier en cas de mise en évidence initiale d'une carence. Les paramètres suivants sont alors à considérer: hémogramme, ferritine, 25-OH-vitamine D, acide folique, vitamine B₁₂, TSH et transaminases en présence de valeurs hépatiques initialement accrues [3]. En cas de carence en vitamines ou oligoéléments (notamment fer), une substitution est par la suite nécessaire pour éviter les situations de carence à long terme [3].

En raison de l'incidence élevée chez les malades coeliaques, le dépistage relatif à une maladie thyroïdienne auto-immune associée doit avoir lieu [10]. Toutefois, l'intervalle de répétition du dépistage et la pertinence pour la population pédiatrique sont incertains.

Les membres de la famille des personnes concernées doivent faire l'objet d'un examen sérologique à la recherche d'une maladie coeliaque; chez les enfants et adolescents en croissance, cela doit être répété annuellement jusqu'à 7 ans, puis tous les 2-3 ans [3]. L'alimentation sans gluten des enfants en bas âge présentant un risque familial n'empêche pas l'apparition d'une maladie coeliaque lors de l'exposition ultérieure au gluten [3]. Cela signifie que les aliments pour bébés contenant du gluten peuvent être introduits à partir du 5e mois, conformément aux recommandations de la Commission de nutrition de la Société Suisse de Pédiatrie (SSP, pédiatrie suisse). Il n'existe actuellement aucune mesure efficace de prévention d'une maladie coeliaque en présence de prédisposition génétique.

Jusqu'à fin 2021, les prestations médicales en rapport avec la maladie coeliaque chez les enfants et adolescents étaient prises en charge

par l'assurance-invalidité (AI). À compter du 01.01.2022, le chiffre 279 («Coeliakie consécutive à l'intolérance congénitale») a été rayé de la liste des infirmités congénitales, de sorte que l'assurance obligatoire des soins (AOS) est désormais tenue à prestations. Tandis que l'AI remboursait une partie des frais supplémentaires liés à l'alimentation sans gluten, ceux-ci ne sont plus pris en charge par l'AOS.

Correspondance

Dr. med. Marc Sidler
Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung
Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB)
Spitalstrasse 33
CH-4056 Basel
[marc.sidler\[at\]hin.ch](mailto:marc.sidler[at]hin.ch)

Références

- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al.; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Jan;54(1):136-60.
- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020 Jan;70(1):141-56.
- Felber J, Bläker H, Fischbach W, Koletzko S, Laass M, Lachmann N, et al. Aktualisierte S2k-Leitlinie Zöliakie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Z Gastroenterol.* 2022 May;60(5):790-856.
- Greuter T, Wilhelmi M, Studerus W, Harr T, Vavricka S. Glutenkrankheiten. *Swiss Med Forum.* 2020;20(1112):184-90.
- Werkstetter KJ, Korponay-Szabó IR, Popp A, Villanacci V, Salemm M, Heilig G, et al.; ProCeDe study group. Accuracy in Diagnosis of Celiac Disease Without Biopsies in Clinical Practice. *Gastroenterology.* 2017 Oct;153(4):924-35.
- Giersiepen K, Lelgemann M, Stuhldreher N, Ronfani L, Husby S, Koletzko S, et al.; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis. Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Feb;54(2):229-41.
- Wolf J, Petroff D, Richter T, Auth MK, Uhlrig HH, Laass MW, et al. Validation of Antibody-Based Strategies for Diagnosis of Pediatric Celiac Disease Without Biopsy. *Gastroenterology.* 2017 Aug;153(2):410-419.e17.
- Gidrewicz D, Potter K, Trevenen CL, Lyon M, Butzner JD. Evaluation of the ESPGHAN Celiac Guidelines in a North American Pediatric Population. *Am J Gastroenterol.* 2015 May;110(5):760-7.
- Popp A, Arvola T, Taavela J, Kivelä L, Ene A, Laurila K, et al. Nonbiopsy Approach for Celiac Disease Is Accurate When Using Exact Duodenal Histomorphometry: Prospective Study in 2 Countries. *J Clin Gastroenterol.* 2021 Mar;55(3):227-32.
- Sun X, Lu L, Yang R, Li Y, Shan L, Wang Y. Increased Incidence of Thyroid Disease in Patients with Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016 Dec;11(12):e0168708.

Résumé

- La maladie coeliaque est un caméléon aux multiples visages – il n'existe pas de tableau clinique excluant une maladie coeliaque.
- Le dépistage nécessite de déterminer les taux d'anticorps anti-transglutaminase tissulaire et d'IgA totales (exclusion du déficit d'IgA).
- Le diagnostic des enfants et adolescents est établi sur la base d'examen sérologiques et, le cas échéant, histologiques réalisés par une ou un gastro-pédiatre / gastroentérologue.
- Les malades doivent observer un régime strict d'exclusion du gluten à vie afin de prévenir les maladies consécutives.
- Il n'existe actuellement ni prévention efficace, ni traitement médicamenteux efficace de la maladie coeliaque.