

■ Le dossier – Nouveautés en gastroentérologie

Nouvelles recommandations pour le diagnostic de la maladie cœliaque : ce qu'il faut retenir

RÉSUMÉ : La maladie cœliaque reste encore sous-diagnostiquée en pédiatrie du fait de sa présentation hétérogène. En 2012, des experts de la Société européenne de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatriques avaient établi des recommandations pour le diagnostic de la maladie cœliaque de l'enfant, avec notamment la possibilité d'un diagnostic sans biopsie digestive dans certaines situations.

À partir de nouvelles données de la littérature, ces experts ont actualisé ces critères diagnostiques en 2020. En cas de suspicion de maladie cœliaque, un dosage des IgA totales et des IgA anti-transglutaminases doit être réalisé. Que l'enfant soit symptomatique ou non, si les IgA anti-transglutaminases sont ≥ 10 fois la limite supérieure de la normale, après accord de la famille, les IgA anti-endomysium sont dosées sur un deuxième prélèvement et, en cas de positivité de celles-ci, le diagnostic est confirmé sans biopsie digestive. Le typage HLA DQ2/DQ8 n'est plus nécessaire. Si l'enfant a des IgA anti-transglutaminases < 10 fois la normale, au moins 4 biopsies duodénales et 1 biopsie bulbaire sont nécessaires. En cas d'IgA totales basses, des tests sérologiques basés sur des IgG doivent être utilisés.



J. LEMALE
Service de Nutrition
et Gastroentérologie pédiatriques,
Hôpital Trousseau, PARIS.

En 2012, un groupe de travail d'experts de la Société savante européenne d'hépatogastroentérologie et nutrition pédiatrique (ESPGHAN) avait établi de nouvelles recommandations diagnostiques pour la maladie cœliaque (MC). Le principal message, qui avait révolutionné les pratiques, était le diagnostic possible de MC sans réaliser de biopsies digestives. Pour cela, les enfants, issus d'une famille dont la compréhension était bonne, devaient avoir des symptômes évoquant une MC (particulièrement une malabsorption), un taux d'IgA anti-transglutaminases (ATG) ≥ 10 fois la limite supérieure de la normale et, sur un second prélèvement, un taux d'IgA anti-endomysium (EMA) et un HLA DQ2 et/ou DQ8 positifs [1].

Plusieurs études prospectives récentes ont démontré l'efficacité de cette straté-

gie, les experts de l'ESPGHAN ont donc mis à jour à partir des données de la littérature, début 2020, les recommandations pour le diagnostic de la MC de l'enfant et de l'adolescent en abordant 10 questions spécifiques [2].

■ Signes et symptômes

>>> La prévalence de la MC est-elle différente chez les enfants présentant une constipation, des douleurs abdominales, un syndrome de l'intestin irritable, une dyspepsie, une malabsorption, une anémie par carence martiale, une aphtose buccale par rapport à la population générale ?

Un spectre étendu de symptômes et signes a été rapporté chez des patients présentant une MC. Si le diagnostic doit

être suspecté devant un tableau classique de malabsorption avec diarrhée chronique, retard de croissance et perte de poids, plusieurs travaux ont mis en évidence que les enfants avec des symptômes moins spécifiques comme un syndrome de l'intestin irritable avec diarrhée, une anémie par carence martiale, une constipation chronique, une aphtose buccale récidivante ou encore des anomalies de l'émail dentaire avaient un risque augmenté d'avoir une MC [3-5]. De plus, comme lors des recommandations de 2012, une MC doit être recherchée dans des situations spécifiques d'antécédents familiaux de MC, d'auto-immunité ou encore dans le cadre de certains syndromes.

En pratique, les experts recommandent de rechercher une MC chez les enfants et les adolescents présentant les signes et symptômes rapportés dans le **tableau I**.

■ Statut HLA

>>> La détermination du statut HLA apporte-t-elle un bénéfice pour le diagnostic d'une maladie cœliaque ?

En 2012, le typage HLA faisait partie du diagnostic sans biopsie d'une MC en cas de sérologie positive (≥ 10 fois la normale). Cependant, ce dosage n'est pas toujours disponible, il est cher et n'améliore pas le diagnostic sans biopsie [6]. La détermination du typage HLA est à discuter en cas de forte suspicion clinique avec une sérologie négative. Dans ce cas, un HLA DQ2/DQ8 négatif exclura de façon quasi certaine une MC. La positivité du test ne confirmera pas le diagnostic mais pourra faire discuter la réalisation d'une endoscopie digestive haute.

En pratique, le typage HLA n'est pas recommandé chez les patients ayant des IgA ATG positives et de surcroît des IgA EMA positives si le patient répond aux critères diagnostiques sans biopsie (recommandation forte).

Signes digestifs	– Diarrhée chronique ou intermittente – Constipation chronique résistante au traitement habituel – Douleurs abdominales chroniques – Distension abdominale
Signes extra-digestifs	– Perte de poids, retard de croissance pondérale et/ou staturale – Retard pubertaire, aménorrhée – Irritabilité, fatigue chronique – Neuropathie – Arthrite, arthralgies – Anémie par carence martiale chronique – Déminéralisation osseuse (ostéopénie, ostéoporose) – Fractures répétées – Aphtes récurrents, stomatites – Dermate herpétiforme (type rash) – Lésions de l'émail dentaire – Anomalies du bilan hépatique
Situations spécifiques	– Maladie cœliaque chez les apparentés du premier degré – Pathologie auto-immune : diabète de type 1, thyroïdite, hépatopathie – Trisomie 21, syndrome de Turner – Syndrome de Williams – Déficit en IgA

Tableau I : Signes et symptômes pouvant faire évoquer une maladie cœliaque.

■ Anticorps

>>> L'algorithme proposé (fig. 1) pour éviter les biopsies chez les patients symptomatiques est-il adapté pour les patients asymptomatiques ?

Bien que les populations étudiées soient très hétérogènes, des études récentes ont montré que l'algorithme avec l'absence de biopsies peut être utilisé chez les patients asymptomatiques [7]. À noter que les travaux ayant inclus les patients avec un diabète de type 1, groupe très spécifique, n'ont pas été pris en compte pour les recommandations des experts. Par ailleurs, chez les enfants asymptomatiques, la valeur prédictive positive d'avoir des IgA ATG ≥ 10 fois la limite supérieure de la normale pourrait être plus faible que chez les enfants symptomatiques.

En pratique, les experts émettent des recommandations conditionnelles sur

le fait que la stratégie diagnostique est la même chez les patients symptomatiques et asymptomatiques, l'absence de réalisation de biopsies doit être discutée avec la famille et l'enfant si son âge le permet (recommandation faible).

>>> Quel test sérologique est le plus approprié pour le diagnostic de maladie cœliaque ?

Quel que soit l'âge de l'enfant et qu'il soit symptomatique ou non, les dosages des IgA totales et des IgA ATG doivent être prescrits en première intention chez les enfants suspects de MC ou chez les enfants issus d'un groupe à risque. Il faut au préalable vérifier que l'enfant consomme des quantités normales de gluten (recommandation forte).

>>> Plusieurs tests sérologiques sont-ils nécessaires et selon quelle stratégie ? Quelle est la limite de la positivité des tests pour pouvoir faire un diagnostic

Le dossier – Nouveautés en gastroentérologie

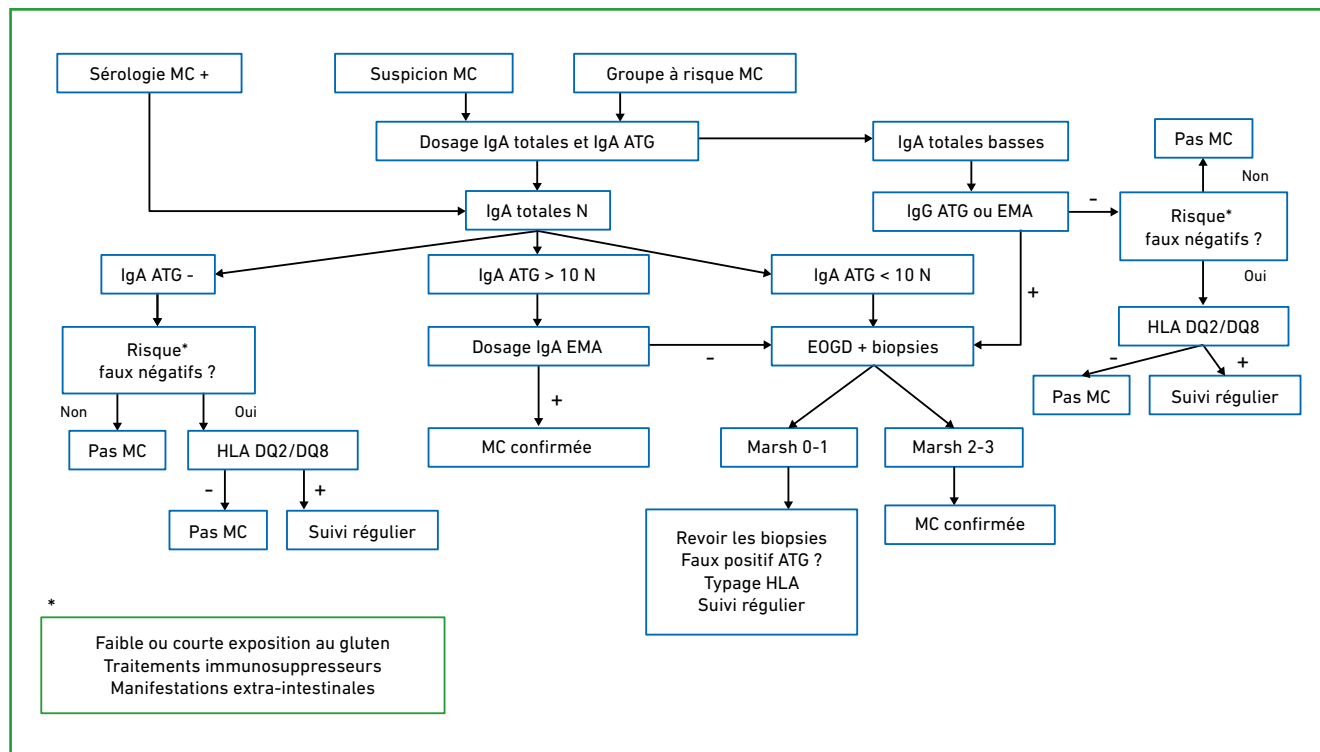


Fig. 1 : Algorithme pour le diagnostic de la maladie cœliaque de l'enfant. ATG : anti-transglutaminases ; EMA : anti-endomysium ; EOGD : endoscopie œso-gastro-duodénale ; MC : maladie cœliaque ; N : normale.

sans biopsie ? La recherche d'anticorps EMA est-elle toujours nécessaire dans la stratégie sans biopsie ?

Si les IgA ATG sont ≥ 10 fois la limite supérieure de la normale, seuil prédisant une entéropathie avec atrophie villositaire partielle ou totale (classification Marsh 2/3), et qu'un 2^e prélèvement montre des IgA EMA positives, le diagnostic de MC peut être affirmé sans réaliser de biopsies. Ce deuxième prélèvement est indispensable car les IgA EMA sont très spécifiques, il permet d'éliminer les faux positifs en confirmant l'auto-immunité cœliaque. Cette stratégie doit être réalisée avec l'accord des parents et de l'enfant si possible (recommandation forte).

Si les IgA ATG sont positives à un taux < 10 fois la limite supérieure de la normale, une endoscopie digestive haute avec biopsies doit être réalisée (recommandation forte).

En cas de concentration basse d'IgA (inférieure à la normale pour l'âge ou $< 0,2$ g/L chez l'enfant de plus de 3 ans), un dosage sérologique des IgG (IgG anti-peptide déaminé de la gliadine [DPG], EMA ou ATG) sera fait en 2^e intention. En cas de positivité de l'un de ces premiers tests, il est recommandé d'adresser l'enfant à un pédiatre spécialisé en gastroentérologie pour la réalisation d'une endoscopie digestive haute avec biopsies (recommandation forte).

■ Biopsies

>>> Y a-t-il des variations d'interprétation des biopsies ? Quelles sont les biopsies nécessaires ?

Il existe une grande variabilité des lésions histologiques d'une biopsie à l'autre, nécessitant donc la réalisation d'au moins 4 biopsies duodénales et d'une biopsie bulbaire qui est par-

fois le seul endroit où des lésions sont visibles [5]. L'interprétation des lésions par les anatomopathologistes peut être améliorée par des procédures opérationnelles standards validées.

En pratique, outre les 5 biopsies réalisées, la lecture de celles-ci doit répondre à une orientation spécifique, un ratio villosités/cryptes < 2 indique des lésions de la muqueuse. En cas de résultats discordants entre la sérologie et l'histologie, une nouvelle coupe des biopsies ainsi qu'une lecture par un autre anatomopathologiste sont nécessaires (recommandation forte).

>>> Les patients avec une sérologie positive présentant des lésions histologiques minimales (classification Marsh 1) ont-ils plus de risque de développer une maladie cœliaque au cours du temps par rapport à ceux n'ayant pas de lésions histologiques (classification Marsh 0) ?

Les patients avec IgA ATG et IgA EMA positives n'ayant pas de lésion histologique ou des lésions mineures sont considérés comme ayant une maladie cœliaque latente. Cependant, de tels résultats peuvent se voir avec une consommation faible de gluten au moment des biopsies, de mauvaises conditions de prélèvement ou une mauvaise orientation des biopsies au moment de leur lecture. La vérification de ces données est nécessaire pour différencier une maladie cœliaque latente d'une réelle maladie cœliaque.

Les patients avec des lésions histologiques de type Marsh 1 ont plus de risque de développer une atrophie villositaire au cours du temps que les patients sans lésion histologique [8]. Un suivi clinique et biologique prolongé (marqueurs sérologiques, nouvelles biopsies) est donc nécessaire (recommandation forte).

>>> La non-réalisation de biopsies pour le diagnostic d'une maladie cœliaque entraîne-t-elle un risque de méconnaître un autre diagnostic (infections à *Helicobacter pylori*, œsophagite à éosinophiles)?

En respectant la stratégie diagnostique et si les critères sérologiques sont présents, il y a peu de risque d'omettre un autre diagnostic en ne réalisant pas de biopsie (recommandation forte).

■ Conclusion

Ces nouvelles recommandations pour le diagnostic de la maladie cœliaque de l'enfant ont pris en compte les nouvelles publications principalement en rapport avec les recommandations émises en 2012. Certains points restent discutés, notamment sur les différences de dosages des IgA ATG et l'absence de normes communes selon les pays, sur l'intérêt éventuel de la réalisation du typage HLA dans certains groupes à risque, hors diabète de type 1, ou encore sur l'uniformisation de l'analyse histologique. De plus, des études sont nécessaires sur l'approche diagnostique sans biopsie chez les patients asymptomatiques, en particulier ceux atteints d'un diabète de type 1.

BIBLIOGRAPHIE

1. HUSBY S, KOLETZKO S, KORPONAY-SZABO IR *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;54:136-160.
2. HUSBY S, KOLETZKO S, KORPONAY-SZABO IR *et al.* European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2020;70:141-157.
3. KANSU A, KULOGLU Z, DEMIR A *et al.* Yield of coeliac screening in abdominal pain-associated functional gastrointestinal system disorders. *J Paediatr Child Health*, 2015;51:1066-1070.
4. SHAKERI R, ZAMANI F, SOTOUDEHMANESH R *et al.* Gluten sensitivity enteropathy in patients with recurrent aphthous stomatitis. *BMC Gastroenterol*, 2009;9:44.
5. WERKSTETTER KJ, KORPONAY-SZABO IR, Popp A *et al.*; ProCeDE study group. Accuracy in diagnosis of celiac disease without biopsies in clinical practice. *Gastroenterology*, 2017;153:924-935.
6. SANDSTROM O, ROSEN A, LAGERQVIST C *et al.* Transglutaminase IgA antibodies in a celiac disease mass screening and the role of HLA-DQ genotyping and endomysial antibodies in sequential testing. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013;57:472-476.
7. JANSEN M, VAN ZELM M, GROENEWEG M *et al.* The identification of celiac disease in asymptomatic children: the Generation R Study. *J Gastroenterol*, 2018;53:377-786.
8. AURICCHIO R, TOSCO A, PICCOLO E *et al.* Potential celiac children: 9-year follow-up on a gluten-containing diet. *Am J Gastroenterol*, 2014;109:913-921.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.