

Maladie cœliaque chez l'enfant

M. DJALLEB¹, A. DEHIMI², A. HAMADA¹, B. BIOUD² ;

(1) Service de Pédiatrie,
Hôpital Militaire Régional, Universitaire de Constantine, Algérie,

(2) Service de Pédiatrie,
Centre Hospitalo-Universitaire Saadna Abdenour de Sétif, Algérie.



Résumé

La maladie cœliaque est une entéropathie auto-immune qui provoque une destruction des villosités de l'intestin grêle (atrophie villositaire) en rapport avec l'ingestion d'un antigène alimentaire : le gluten, chez des personnes génétiquement prédisposées. Si les mécanismes de la maladie sont bien connus, son diagnostic est insuffisant et ses complications peuvent être graves. Il s'agit d'une maladie relativement fréquente, pouvant se révéler à tout âge avec des formes pédiatriques révélées précocement dans l'enfance ou au moment de l'adolescence. La difficulté du diagnostic est liée à l'hétérogénéité très forte des signes cliniques pouvant révéler la maladie cœliaque. Les anticorps anti-transglutaminases (tTG) représentent le test de référence pour le dépistage avec le dosage des IgA totales. La biopsie intestinale reste, dans la majorité des situations l'outil diagnostique de référence pour retenir le diagnostic de maladie cœliaque. Le régime sans gluten reste, jusqu'à présent, le seul traitement admis, permettant une amélioration des symptômes cliniques et une repousse villositaire avec normalisation des anomalies intestinales.

>>> Mots-clés :

Maladie cœliaque, enfant, biopsie intestinale, gluten.

Abstract

Celiac disease is an autoimmune enteropathy which causes destruction of the villi of the small intestine (villous atrophy) related to the ingestion of a food antigen: gluten, in genetically predisposed people. Although the mechanisms of the disease are well known, its diagnosis is insufficient, and its complications can be serious. It is a relatively common disease, which can appear at any age with pediatric forms revealed early in childhood or during adolescence. The difficulty of diagnosis is linked to the very strong heterogeneity of clinical signs that can reveal celiac disease. Anti-transglutaminase antibodies (tTG) represent the reference test for screening with the measurement of total IgA. Intestinal biopsy remains, in the majority of situations, the reference diagnostic tool for determining the diagnosis of celiac disease. The gluten-free diet remains, until now, the only accepted treatment, allowing an improvement in clinical symptoms and villous regrowth with normalization of intestinal abnormalities.

>>> Keywords :

Celiac disease, children, intestinal biopsy, gluten.

Introduction – Définition

La maladie cœliaque (MC) est une entéropathie chronique à médiation immunitaire de l'intestin grêle déclenchée par l'exposition au gluten alimentaire chez les

personnes génétiquement prédisposées et s'exprimant par des tableaux cliniques différents ^[1]. Bien que les symptômes et les signes de la MC soient reconnus depuis plus de 100 ans, c'est dans les années 1940 que le

pédiatre néerlandais Dicke a établi le lien entre l'exposition à la composante protéique du blé (gluten) et la MC [2]. La maladie coeliaque a les caractéristiques d'une maladie auto-immune spécifique d'organe, en particulier le terrain génétique prédisposant, la présence d'autoanticorps tissulaires (anti-transglutaminase et anti-endomysium) et de cellules cibles (les entérocytes), ainsi que l'association à d'autres maladies auto-immunes.

Vu le polymorphisme clinique de la MC, qui représente un défi pour les praticiens, les experts ont établi différentes définitions pour décrire chacune des situations cliniques [1] :

- MC symptomatique : c'est la forme active ou patente
 - o Classiques ou typiques formes diarrhéiques, présence ou absence des signes de malabsorption.
 - o Non classiques, atypiques formes mono ou paucisymptomatiques. Les patients peuvent présenter des symptômes digestifs non spécifiques sans signes de malabsorption ou avec des manifestations extra-intestinales.
- MC infraclinique : comprend les patients présentant une maladie coeliaque en dessous du seuil de détection clinique.
- MC asymptomatique : décrit la situation d'un individu qui ne fait état d'aucun symptôme malgré un interrogatoire détaillé et malgré la présence de lésions intestinales caractéristiques et des anticorps associés à la MC.
- MC potentielle ou latente : ce terme s'applique aux sujets sans signes ou symptômes de MC, mais qui ont des anticorps associés à la MC, sans lésions histologiques sur la biopsie intestinale.
- MC réfractaire : décrit un individu avec MC définie, qui continue d'avoir des signes ou des symptômes de la MC active, malgré la poursuite d'un régime sans gluten (RSG). Cette situation est exceptionnelle chez l'enfant.

Épidémiologie

La prévalence de la maladie coeliaque est très difficile à évaluer vu son polymorphisme clinique et l'intervention de plusieurs facteurs génétiques et environnementaux dans son déterminisme [3]. La prévalence globale est estimée entre 0,5 et 1 % dans la population générale [4-7]. Elle peut atteindre 3 % en Europe du Nord, 1 - 2 % en Amérique, Afrique du Nord, Moyen-Orient et en Inde [8]. Elle reste rare dans certaines zones géographiques (exemple : région du Sahel et Japon). En Algérie, malgré l'augmentation du nombre de cas hospitalisés et suivis au niveau des différents centres hospitaliers, les études épidémiologiques restent rares et ne reflètent pas réellement la prévalence de cette affection. 4222 cas ont été recensés par Touhami et coll à l'Ouest Algérien entre 1975 - 2007 [9]. Dans

la population pédiatrique, il existe une prédominance féminine avec un rapport d'environ 2/1 [4]. Des études récentes de dépistage suggèrent que dans les pays en développement d'Afrique, d'Asie et d'Amérique du Sud, la fréquence est similaire à celle des États-Unis et des pays Européens [10].

Étiopathogénie de la MC

Le gluten est un ensemble de protéines (prolamines et gluténines) insolubles dans l'eau, ayant des propriétés viscoélastiques. C'est son haut contenu en proline qui est responsable de l'immunogénicité importante du gluten. Lors de la digestion, la gliadine passe la barrière épithéliale. Cet antigène est reconnu par les anticorps anti-endomysium. Ces derniers sont aussi dirigés contre une protéine de la matrice extra-cellulaire qui est la transglutaminase tissulaire. Cette dernière est une enzyme ubiquitaire libérée par les macrophages et les entérocytes. Dans la lamina propria, la gliadine forme donc un complexe avec la transglutaminase qui désamidé certains résidus glutamine de la gliadine. L'activation cellulaire T, première lésion immunopathologique, siègerait dans le chorion et non pas dans l'épithélium. Les complexes transglutaminase-gliadine désamidé sont captés par les macrophages et les cellules dendritiques porteurs de l'HLA DQ2 ou HLA DQ8. Le complexe transglutaminase-gliadine-désamidé-antigènes de classe II de l'HLA est ensuite présenté aux lymphocytes T CD4+ spécifiques du chorion, qui vont être activés. Les lymphocytes T CD4+ vont activer le récepteur cellulaire T (RCT) α/β et induire une réponse en cytokines de type Th2 avec sécrétion d'interleukines. Cette réponse entraîne la production d'anticorps anti-gliadine et anti-transglutaminase par stimulation des lymphocytes B et des plasmocytes. Des cytokines pro-inflammatoires telles que TNF α et interférons sont produites par les lymphocytes CD4+. Elles peuvent activer des lymphocytes intra-épithéliaux cytotoxiques CD8+ et recruter des cellules inflammatoires comme les polynucléaires neutrophiles, les macrophages ou les monocytes. Les lésions entérocytaires en sont la conséquence. Les macrophages vont synthétiser des métalloprotéines qui vont déstructurer la matrice extracellulaire. Les fibroblastes permettent l'augmentation de l'expression entérocytaire des antigènes HLA-DR par amplification de la production de transglutaminases. L'architecture de la muqueuse entérocytaire est modifiée, il s'ensuit l'atrophie villositaire et l'hypertrophie des cryptes [11-14].

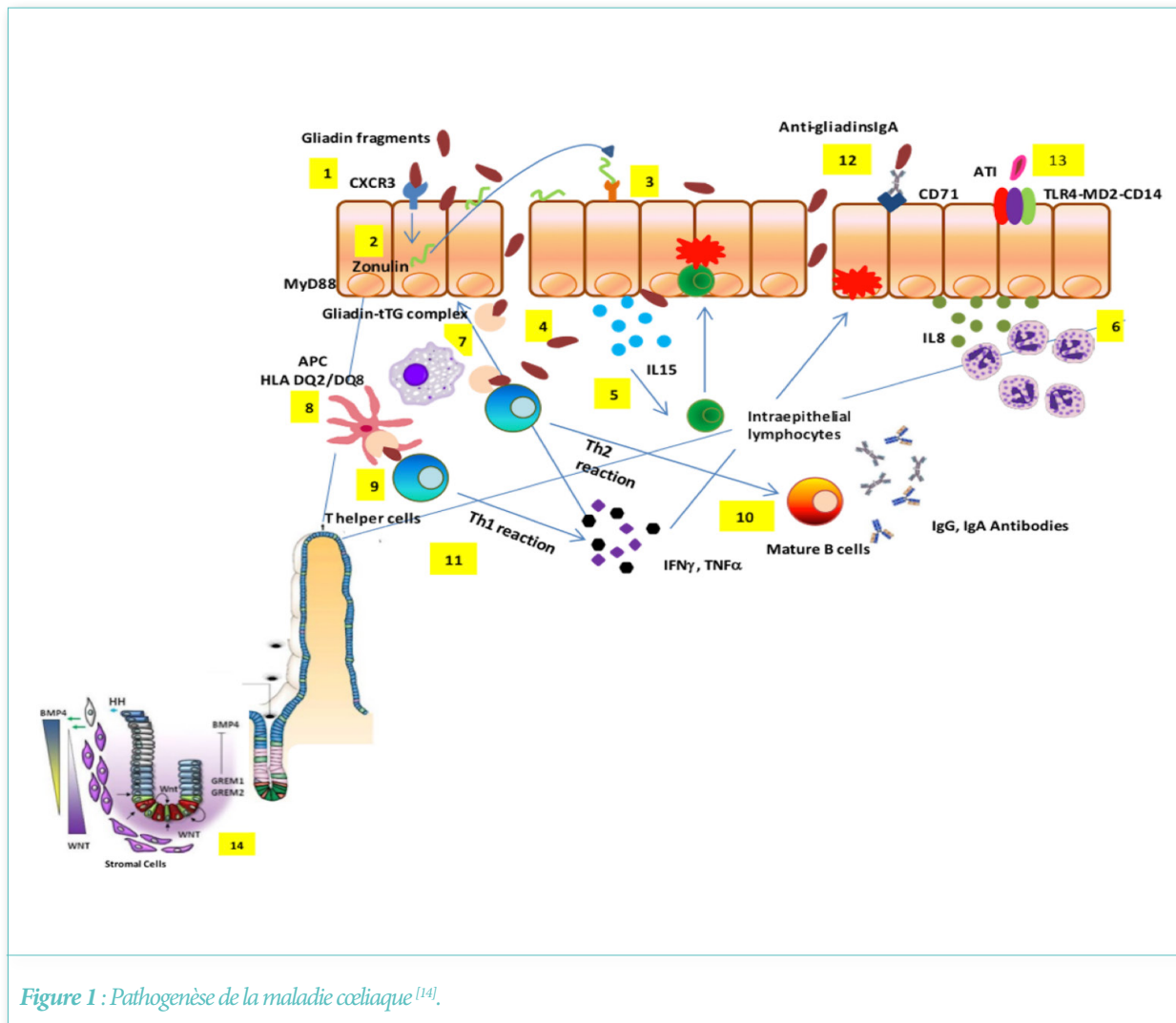


Figure 1 : Pathogenèse de la maladie cœliaque ^[14].

Diagnostic de la maladie cœliaque

Le diagnostic de la MC repose sur une combinaison de critères cliniques, sérologiques et histologiques, parfois complétés par l'étude des gènes HLA ^[15].

A- Manifestations cliniques

La maladie cœliaque peut être évoquée devant des tableaux cliniques très variables chez un enfant ayant déjà été exposé au gluten. La période de latence entre les symptômes et l'ingestion du gluten est habituellement comprise entre 4 et 24 mois. Cependant, 90 % des sujets atteints de maladie cœliaque ne présentent pas de symptômes, la maladie cœliaque étant dans ce cas dite silencieuse, ou

asymptomatique. 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 ^[16]. En pratique, le Tableau 1 résume les signes et les symptômes digestifs ou extra-digestifs et les situations dans lesquelles la MC doit être recherchée, comme les antécédents familiaux de MC, d'auto-immunité ou dans le cadre de certains syndromes ^[17].

Tableau 1 : Situations dans lesquelles la MC doit être investiguée (adapté des lignes directrices ESPGHAN 2020) [2].**Chez les enfants et les adolescents présentant l'un des symptômes suivants si l'étiologie est inconnue :****• Symptômes digestifs :**

- Diarrhée chronique ou intermittente
- Distension abdominale
- Nausées ou vomissements récurrents
- Douleurs abdominales chroniques
- Constipation chronique

• Symptômes extra-digestifs

- Retard de croissance, perte de poids
- Résultats anormaux des tests de la fonction hépatique
- Stomatite aphteuse récurrente
- Anémie par carence martiale rebelle au traitement par le fer
- Puberté retardée, aménorrhée
- Dermatite herpétiforme
- Fatigue chronique, irritabilité
- Fracture osseuse due à un traumatisme léger/ostéopénie/ostéoporose
- Neuropathie
- Dermatite herpétiforme
- Arthrite, arthralgie
- Défauts de l'émail dentaire

Chez les enfants et les adolescents appartenant à l'un des groupes à risque suivants :

- Parent au premier degré avec MC
- Diabète sucré de type I
- Thyroïdite auto-immune
- Maladie hépatique auto-immune
- Syndrome de Down
- Syndrome de Turner
- Syndrome de Williams

B- Investigations**a. Tests sérologiques**

Ces dernières années, plusieurs tests sérologiques ont été utilisés pour une détection fiable de l'intolérance au gluten et le dépistage de la MC. Les marqueurs sérologiques coeliaques constituent actuellement la première étape du diagnostic de MC, avant la pratique d'une biopsie intestinale.

Les anticorps anti-transglutaminase (AC anti-tTG)

La transglutaminase tissulaire intestinale (TG2 ou tTG) est l'autoantigène majeur dans la maladie coeliaque, elle est l'antigène cible des anticorps anti-endomysium (EmA) [18].

La détection des anticorps anti-transglutaminase tissulaire se fait par méthode ELISA des tests en phase solide. Les Ac anti-tTG de type immunoglobuline A (IgA anti-tTG) sont des marqueurs sérologiques utilisés en première intention, très sensibles (90 - 95 %) et très spécifiques (95 %) pour le diagnostic de maladie coeliaque [19]. La sensibilité et la spécificité se sont révélées identiques à celles des AC anti-endomysium donc très proches de 100 %, mais avec une technique plus simple et de coût nettement moindre.

Anticorps anti-Endomysium (AC EmA)

La cible antigénique des EmA est la tTG [18]. Les IgA anti-EmA sont des marqueurs sérologiques plus spécifiques

(99 %) [14]. La détection des EmA se fait par l'immunofluorescence indirecte, qui est coûteuse et dont la réalisation, relativement délicate, nécessite une certaine expertise [14].

Anticorps anti-Peptide désamidé de la gliadine (AC anti-DPG)

La cible antigénique des AC anti-DPG est la forme désamidée de la gliadine. Ces AC sont également spécifiques de la maladie cœliaque. La sensibilité et la spécificité de ces anticorps anti-DPG sont supérieures à celles des anticorps anti-gliadine [20, 21]. La détection des AC anti-DPG se fait par des techniques ELISA [20, 21]. Les taux

élevés d'IgG anti-DPG sont plus spécifiques [20, 21] ; ils sont recherchés chez les patients ayant un déficit en IgA et chez les enfants de moins de 2 ans [22].

La majorité des AC testés sont de type IgA, il est donc essentiel lors de tout dépistage en pratique courante de doser les IgA totales du patient, afin de ne pas interpréter de manière faussement négative un résultat décrit comme normal, car le déficit en IgA est fréquemment associé à la MC [22].

Les données de sensibilité et de spécificité des différents anticorps de la MC chez l'enfant [23] sont rapportés dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Sensibilité et spécificité des différents anticorps de la MC chez l'enfant [23].

	Sensitivité (%)	Spécificité (%)
Anti-tTG IgA	75 - 95	91 - 99
EmA IgA	75 - 100	98 - 100
DGP IgA	82 - 96	93 - 96
DGP IgG	70 - 95	99 - 100
IgA + DGP IgG	76 - 97	96 - 99
IgA + DGP IgG + tTG IgA	83 - 100	88 - 93

IgA: Immunoglobulin type A; Anti-tTG: anti-transglutaminase; EMA-IgA: IgA against endomysium; IgG: Immunoglobulin type G; DGP-IgG: IgG against Deamidated Gliadin Peptide.

Tests de diagnostic rapide

Il existe des tests de détection rapide de l'auto-anticorps anti-transglutaminase Ig A et des IgA totales par une méthode immunochromatographique (type ELISA) à partir d'un échantillon de sang, un prélèvement sanguin au bout du doigt avec une interprétation possible en quelques minutes. Il est réalisable par le patient lui-même ou dans un cabinet médical.

Ces tests ne sont pas encore validés pour pouvoir les intégrer dans l'approche diagnostique de la MC et un dosage sanguin en cas de résultats négatifs est nécessaire [24].

b. Diagnostic histologique : La biopsie intestinale

L'évaluation morphologique de la biopsie intestinale reste d'une importance capitale pour confirmer le diagnostic de la MC et l'étude histologique reste l'examen de référence pour le diagnostic de la MC. Les recommandations actuelles préconisent de réaliser des biopsies multiples, au minimum 4 biopsies duodénales (idéalement 6), dont au moins 1 au niveau du bulbe, en raison de l'hétérogénéité des lésions. Elle objective les lésions histologiques caractéristiques de la MC. Il peut s'agir d'une infiltration lymphocytaire de la lamina propria, d'une hyperplasie des cryptes et d'une destruction villositaire [14]. Cependant ces dernières années, les critères histologiques de la MC ont

radicalement changé avec l'inclusion de lésions minimales (augmentation isolée des LIE) et d'une légère atrophie villositaire comme expression possible de lésions intestinales liées au gluten.

La maladie cœliaque se caractérise par l'association de 4 types de lésions histologiques, très caractéristiques de cette pathologie lorsqu'ils sont associés :

- Une atrophie villositaire de degré variable : elle peut être partielle, subtotale ou totale (classification de Marsh III A, B ou C).
- Une hyperplasie des cryptes.
- Une augmentation du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) > 25 pour 100 cellules épithéliales.
- Une inflammation polymorphe du chorion (augmentation des lymphoplasmocytes).
- L'augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) est un signe histologique indispensable au diagnostic.

Ces biopsies seront ensuite évaluées par un anatomopathologiste entraîné afin de ne pas méconnaître le diagnostic [25]. Les différents types de lésions de la muqueuse intestinale liées à la MC peuvent être classés en cinq stades selon la classification de Marsh, modifiée par Oberhuber, actuellement utilisée dans tous les centres de référence pour le diagnostic de la MC [26-28] (Tableau 3).

Tableau 3 : Classification de Marsh modifiée des biopsies intestinales ^[26-28].

Stade 0 :	Muqueuses et cellules épithéliales intactes de l'intestin grêle
Stade 1 :	Augmentation des lymphocytes intraépithéliaux (LIE) > 30 % cellules épithéliales
Stade 2 :	Augmentation des LIE et hyperplasie des cryptes
Stade 3 :	Augmentation des LIE et hyperplasie des cryptes, atrophie villositaire (muqueuse de l'intestin grêle avec des villosités intestinales partiellement à complètement rétractées)
3 a	Partielle
3 b	Subtotale
3 c	Totale : Aspect dit classique de la maladie cœliaque

c. L'étude du Complexe HLA DQ2 / DQ8

La grande majorité des patients atteints de la maladie cœliaque présentent des marqueurs positifs pour le HLA DQ2 ou DQ8 (Human Leukocyte Antigen). Cependant, chez les Caucasiens, environ 30 à 40 % expriment ces marqueurs, tandis que moins de 5 % d'entre eux développeront effectivement la maladie cœliaque. Par conséquent, l'intérêt de l'étude génétique ciblant le HLA DQ2 DQ8, avec une valeur prédictive négative élevée, réside principalement dans sa forte capacité à exclure le diagnostic de la maladie cœliaque ^[29]. Il est donc important de noter que le test HLA et la présence de symptômes ne sont plus des critères obligatoires pour envisager un diagnostic sans biopsie.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic de la maladie cœliaque chez un enfant peut être complexe, car les symptômes peuvent varier considérablement d'un enfant à l'autre. Les diagnostics différentiels à considérer lorsqu'on suspecte la maladie cœliaque chez un enfant ^[26] sont résumés dans le Tableau 4. Le diagnostic différentiel dépend de la façon dont elle se manifeste ainsi que l'âge du patient.

Il convient de noter que l'atrophie villositaire peut être observée dans d'autres maladies gastro-intestinales, telles que les infections parasitaires, les maladies auto-immunes, la prolifération bactérienne dans l'intestin grêle et la maladie de Crohn ^[26] (Tableau 4).

Tableau 4 : Diagnostic différentiel de la MC ^[26].

Nourrissons	MICI (maladie de Crohn)
Reflux gastro-œsophagien	Déficit en hormone de croissance
Allergie aux protéines de lait de vache	Fibromyalgie
Giardiase	Dyspepsie et maladie ulcéreuse
Lymphangiectasie	Atrophie villositaire
Malrotation	Malnutrition
Déficiences en fer	Entéropathies infectieuses : Giardia
Constipation chronique / Hirschsprung	Sprue tropicale
Enfants d'âge scolaire et adolescents	Déficit en IgA / immunodéficience
Syndrome de l'intestin irritable	Entéropathie allergique au lait / lait de soja
Douleur abdominale fonctionnelle	Entéropathie auto-immune
Diarrhée chronique post-infectieuse Syndrome de prolifération bactérienne	Syndrome de Zollinger-Ellison
Immunodéficience (déficit en IgA, VIH, d'autres)	IgA : Immunoglobulin type A.

Algorithme de l'approche diagnostique de la maladie cœliaque de l'enfant

Les critères de diagnostic de la maladie cœliaque (MC) ont récemment fait l'objet de mises à jour par différentes sociétés savantes, notamment les recommandations de

l'ESPGHAN en 2020 [27,30]. L'objectif principal de ces mises à jour est de permettre au médecin de diagnostiquer la MC sans réaliser une biopsie intestinale.

La Figure 2 montre l'algorithme pour le diagnostic de la maladie cœliaque de l'enfant selon les guidelines de l'ESPGHAN 2020 [27].

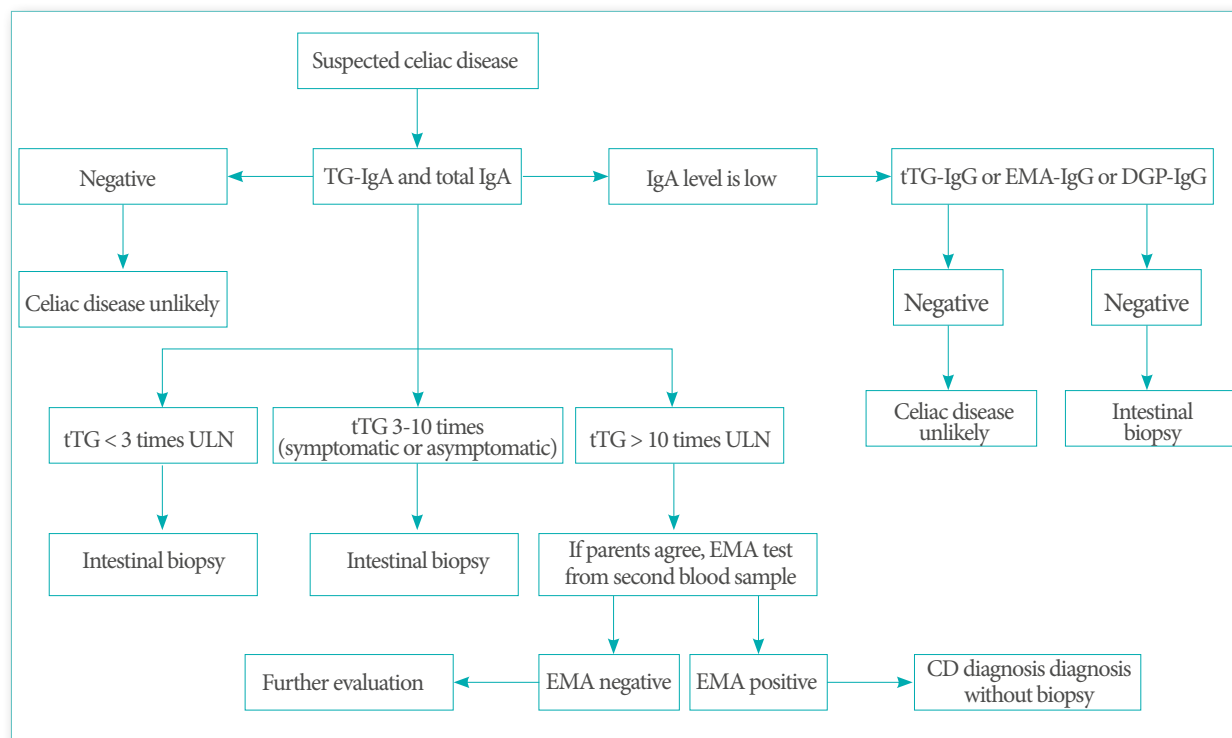


Figure 2 : Algorithme pour le diagnostic de la maladie cœliaque de l'enfant selon l'ESPGHAN 2020 [27]

MC : maladie cœliaque; DGP : peptide de gliadine désaminée; EmA : anticorps anti-endomysium; tTG : anticorps anti-transglutaminase tissulaire; EOGD : endoscopie aéro-gastro-duodénale; LSN : limite supérieure de la normale [14].

Nouvelles recommandations pour le diagnostic de la Maladie Cœliaque chez l'enfant (commentaires) [27]

Lors de l'interprétation des résultats des tests sérologiques pour la maladie cœliaque, il est indispensable de prendre en compte plusieurs facteurs, notamment les taux sériques d'IgA totales, la quantité de gluten consommée, l'utilisation de médicaments immunosuppresseurs et l'âge du patient [27]. En cas de taux sériques d'IgA totales très bas (IgA sérique totale < 0,2 g/L), il est recommandé d'effectuer des tests d'anticorps de classe IgG (IgG anti-peptide désaminé de la gliadine [DPG], EmA ou ATG) en deuxième intention [15,18]. Il est essentiel que les patients consomment des aliments contenant du gluten avant la réalisation des tests sérologiques, généralement de 3 à 7,5 g/j (équivalent à environ une à deux tranches de pain par jour) pendant au moins six

semaines [26], afin d'éviter des résultats faussement négatifs. Si un patient est fortement suspecté de maladie cœliaque, même si les tests sérologiques sont négatifs, il est recommandé d'envisager une biopsie intestinale multiple ainsi qu'une analyse HLA-DQ2/DQ8. Si l'histologie est compatible avec la maladie cœliaque, mais HLA-DQ2/8 négatif, la maladie cœliaque est peu probable et d'autres causes d'entéropathie doivent être recherchées.

Les recommandations de l'ESPGHAN de 2020 suggèrent que le test tTG-IgA et la combinaison de tests d'IgA totales sont les choix les plus précis pour le dépistage initial de la maladie cœliaque, quel que soit l'âge [26, 27]. L'ESPGHAN recommande le dosage des anticorps anti-transglutaminases tissulaires (tTg-IgA) comme test de dépistage initial en cas de suspicion de maladie cœliaque, car ils sont très sensibles, spécifiques et économiques par rapport au test des anticorps anti-endomysium (EmA IgA). De plus, il est

recommandé de mesurer les niveaux d'IgA totales pour exclure un déficit sélectif en IgA. Pour les enfants de moins de 2 ans, le test IgA du peptide de gliadine désamidée (DGP) est recommandé [27].

Si les résultats des tests sérologiques sont négatifs pour les tTG-IgA et que les taux d'IgA totales sont normaux, la maladie coeliaque est peu probable. Cependant, dans de telles situations, il est important de considérer les raisons possibles d'un résultat faussement négatif pour les tTG, comme une faible consommation de gluten, une entéropathie exsudative, l'utilisation de médicaments immuno-suppresseurs ou le jeune âge des patients de moins de 2 ans. Si le tTG-IgA est positif, mais avec un taux inférieur à 10 fois la limite supérieure de la normale (LSN), une biopsie intestinale est recommandée pour confirmer le diagnostic [27]. Si le test tTG-IgA est supérieur à 10 fois la LSN chez un patient présentant des symptômes, il est recommandé d'en discuter avec les parents afin de considérer un diagnostic de maladie coeliaque sans recourir à une biopsie. Pour exclure la possibilité d'un faux positif du test tTG, un second échantillon de sang sera utilisé pour effectuer le test EmA. Si le résultat de l'EmA est positif, le diagnostic de maladie coeliaque peut être posé sans nécessité de biopsie [18, 19]. En pratique, cela a été rapporté comme réduisant le besoin d'endoscopie de 30 à 50 % [26].

Si le test tTG est positif (> 10 fois LSN), l'analyse HLA-DQ2/DQ8 n'est pas nécessaire pour le diagnostic de maladie coeliaque, conformément aux recommandations de l'ESPGHAN de 2020 [27].

En pratique, il est recommandé de discuter avec la famille et l'enfant si son âge le permet, de la possibilité de ne pas réaliser de biopsies, que ce soit pour les patients symptomatiques ou asymptomatiques [26]. Un test HLA-DQ2/DQ8 négatif diminue la probabilité de maladie coeliaque, mais un test positif ne confirme pas le diagnostic [31].

En cas de faible concentration d'IgA (inférieure à la normale pour l'âge ou < 0,2 g/L chez les enfants de plus de 3 ans), un dosage sérologique des IgG (IgG anti-peptide désaminé de la gliadine [DPG], EmA ou ATG) est recommandé en deuxième intention. Si l'un de ces premiers tests est positif, il est recommandé de référer l'enfant à un pédiatre spécialisé en gastro-entérologie pour une endoscopie digestive haute avec des biopsies [16, 26].

Lorsque les conditions clinico-biologiques ne sont pas suffisantes pour affirmer le diagnostic de maladie coeliaque sans biopsie (IgA anti-TG2 positives, mais < 10N, ou > 10N avec IgA anti-EmA négatives), une endoscopie digestive haute (EDH) doit être réalisée, avec réalisation de biopsies duodénales multiples.

Des lésions intestinales minimales associées à des anti-tTG et EmA positifs indiquent une MC potentielle. Dans

la plupart des cas, les lésions minimales sont attribuables à d'autres causes, notamment les allergies alimentaires (par exemple, les protéines du lait de vache), la maladie de Crohn, la colite lymphocytaire, les infections intestinales bactériennes et parasitaires, telles que Giardia, l'immuno-déficience variable commune ou la prise des médicaments anti-inflammatoires stéroïdiens [26] (Tableau 4).

Difficultés diagnostiques [27, 32]

- Le déficit en IgA isolé est le plus fréquent des déficits immunitaires primitifs. Il est défini comme un taux d'IgA totales inférieur à 0,07 g/L avec des taux d'IgG et d'IgM normaux. Il est généralement asymptomatique, mais pourrait être associé à une fréquence accrue d'infections ORL, gastro-intestinales et bronchopulmonaires. Il faut noter que les normes des IgA totales varient en fonction de l'âge. En cas de déficit en IgA, les sérologies IgA ne sont pas interprétables. Dans les cas où le diagnostic de maladie coeliaque est infirmé après la FOGD, il faut savoir évoquer les diagnostics différentiels et les explorations complémentaires seront donc, en règle générale, poursuivies par le pédiatre gastro-entérologue sollicité.

- Le diagnostic de maladie coeliaque chez les sujets ayant un déficit en IgA se fait par la recherche d'IgG anti-EmA, anti-tTG ou anti-DPG [12]. La sérologie peut être aussi utilisée pour surveiller la réponse au traitement, basé sur le régime sans gluten. Le titre de tous les anticorps décrits précédemment chute, en effet, après un régime bien suivi et ils deviennent indétectables au bout de six à douze mois d'un régime [12]. La MC séronégative est rare. Dans ce cas, il faut d'abord éliminer les faux négatifs. Il peut s'agir de patients qui suivent un régime sans gluten, sont sous immunosuppresseurs ou présentent un déficit en IgA; c'est également le cas des enfants de moins de 2 ans [13].

- Lorsqu'un patient présente des symptômes liés à l'ingestion de gluten, mais avec des sérologies coeliaques négatives sans déficit en IgA (et sous régime normal), la conduite à tenir dépend de la situation :

- En cas de forte suspicion clinique, un dosage des IgA anti-EmA et une prise en charge par un pédiatre gastro-entérologue sont à discuter.

- En cas de faible suspicion clinique, un contrôle des IgA anti-TG2 à 2 mois est licite, en réintroduisant au préalable un régime normal si le gluten a été exclu par excès.

- Enfin, une hypersensibilité au gluten peut être évoquée. Cette pathologie de description récente est encore mal connue et reste un diagnostic d'élimination. Le diagnostic d'hypersensibilité au gluten peut être envisagé devant un patient présentant des symptômes liés à l'ingestion de gluten, avec des examens complémentaires tous normaux (en particulier IgA anti-TG2 et anti-EmA négatives sous

régime normal). Il est recommandé d'adresser, les patients chez lesquels ce diagnostic est évoqué, à un gastro-entérologue pédiatre afin de confirmer ou non cette suspicion diagnostique, demander si nécessaire des examens complémentaires pour éliminer d'autres diagnostics et débiter un suivi.

- En cas de sérologies négatives chez un patient appartenant à une population à risque et ayant un génotypage HLA DQ2 et/ou DQ8, le dosage des IgA anti-TG2 doit être renouvelé tous les 3 à 5 ans en cas d'antécédent familial de maladie coeliaque et plus fréquemment (proposition de dépistage annuel) en cas de diabète de type I, d'autres maladies auto-immunes ou de pathologie génétique à risque.

- Chez un sujet asymptomatique appartenant à une population à risque, l'association d'IgA anti-TG2 positives à une augmentation isolée des lymphocytes intra-épithéliaux (sans atrophie villositaire) permet d'établir le diagnostic de maladie coeliaque latente. Dans ce cas, le patient reste sous régime normal, mais doit être surveillé régulièrement. En fonction de l'évolution du taux des anticorps, des réévaluations endoscopiques sont ensuite souhaitables afin de rechercher l'évolution vers une maladie coeliaque silencieuse ou symptomatique (développement d'une atrophie villositaire +/- associée à des signes cliniques).

- En cas de biopsies normales, les IgA anti-TG2 (ou IgG en cas de déficit) sont à contrôler tous les ans s'ils sont positifs, ou tous les 3 à 5 ans s'ils sont négatifs, puisqu'il s'agit de sujets à risque. La réalisation d'un contrôle de l'endoscopie digestive haute sera décidée en fonction de l'évolution du taux des anticorps : s'ils restent élevés, un contrôle à 1 an paraît souhaitable.

Conclusion

En résumé, il est crucial de reconnaître que les symptômes atypiques sont plus fréquemment observés par rapport aux manifestations cliniques classiques de la maladie coeliaque. Pour établir un diagnostic précis, il est essentiel de vérifier les anticorps anti-tTG IgA chez les patients présentant des taux d'IgA normaux et de se baser principalement sur les résultats de la biopsie intestinale dans la plupart des cas. Le typage HLA peut être un outil utile chez les patients présentant un déficit en IgA et des sérologies négatives, mais il ne devrait pas être systématique. La décision d'effectuer une biopsie intestinale devra être prise en consultation avec un gastro-pédiatre. Enfin, un régime strict sans gluten est impératif dès que le diagnostic de la maladie coeliaque est confirmé, quelle que soit sa présentation clinique et un suivi régulier est d'une importance cruciale.

Date de soumission

10 avril 2023.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêt.

Références

- Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PHR, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. janv 2013; 62(1): 43-52.
- Riechmann ER, Villasante GC de, Pascual MLC, Aliaga ED, Allué IP, Sánchez-Valverde F, et al. Rational application of the new European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) 2020 criteria for the diagnosis of coeliac disease. *An Pediatr Engl Ed*. 1 févr 2020; 92(2): 110.e1-110.e9.
- Rewers M. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? *Gastroenterology*. avr 2005; 128 (4 Suppl 1):S47-51.
- Ludvigsson JF, Murray JA. Epidemiology of Celiac Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. mars 2019; 48(1):1-18.
- Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. juin 2018; 16(6): 823-836.e2.
- C Bai, C Ciacci, GR Corazza, M Fried. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines « Maladie Coeliaque ». 2016.
- Lamireau T, Clouzeau H. [Epidemiology of celiac disease]. *Pathol Biol (Paris)*. avr 2013; 61(2):e1-4.
- Durham J, Temples HS. Celiac Disease in the Pediatric Population. *J Pediatr Health Care Off Publ Natl Assoc Pediatr Nurse Assoc Pract*. 2018; 32(6): 627-31.
- Boudraa G, Bessahraoui M, Nedjadi KB, Niar S, Naceur M, Bouchetara A, et al. SFP-P013 – Épidémiologie Evolution de l'incidence de la maladie coeliaque chez l'enfant de l'Ouest Algérien (1975-2007).
- Service de pédiatrie. Centre de consultations spécialisées de l'armée. Hussein Dey Alger; Ait Idir K. Epidemiology of Celiac Disease worldwide. *Batra J Med Sci BJMS*. 2 mai 2020; 7(1): 1-5.
- Bao F, Bhagat G. Histopathology of Celiac Disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 1 oct 2012; 22(4): 679-94.
- Vargas MM, Artigiani Neto R, Sdepanian VL. Quantitative histology as a diagnostic tool for celiac disease in children and adolescents. *Ann Diagn Pathol*. 1 déc 2022; 61: 152031.
- Hadithi M, von Blomberg BME, Crusius JBA, Bloemena E, Kostense PJ, Meijer JWR, et al. Accuracy of Serologic Tests and HLA-DQ Typing for Diagnosing Celiac Disease. *Ann Intern Med*. 4 sept 2007; 147(5): 294-302.
- Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med*. 23 juill 2019; 17(1): 142.
- Green PHR, Cellier C. Celiac Disease. *N Engl J Med*. 25 oct 2007; 357(17): 1731-43.
- Lemale J. Nouvelles recommandations pour le diagnostic de la maladie coeliaque : ce qu'il faut retenir. *Réalités Pédiatriques* n 264. 2021.
- J. Lemale. Nouvelles recommandations sur la maladie coeliaque. *JOURNAL DE PÉDIATRIE ET DE PUÉRICULTURE*. Elsevier Masson SAS. avr 2023; Vol 36-N° 2 P. 39-43.
- Cerf-Bensussan N, Jabri B. La maladie coeliaque : une maladie auto-immune induite par un antigène alimentaire. *médecine/sciences*. nov 2001; 17(11): 1129-38.
- Hill ID. What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations? *Gastroenterology*. avr 2005; 128 (4 Suppl 1): S25-32.
- Tonutti E, Visentini D, Picerno A, Bizzaro N, Villalta D, Tozzoli R, et al. Diagnostic efficacy of the ELISA test for the detection of deamidated anti-gliadin peptide antibodies in the diagnosis and monitoring of celiac disease. *J Clin Lab Anal*. 2009; 23(3): 165-71.
- Arigiani M, Rech Morassutti F, Fabris M, Melli P, Tonutti E, Cogo P. Coeliac disease in infants: antibodies to deamidated gliadin peptide come first! *Ital J Pediatr*. 10 août 2017; 43(1):70.
- Sheppard AL, Elwenspoek MMC, Scott LJ, Corfield V, Everitt H, Gillett PM, et al. Systematic review with meta-analysis: the accuracy of serological tests to support the diagnosis of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. Mars 2022; 55(5): 514-27.
- Singh P, Singh AD, Ahuja V, Makharia GK. Who to screen and how to screen for celiac disease. *World J Gastroenterol*. 28 août 2022; 28(32): 4493-507.
- Weber AL. La maladie coeliaque : physiopathologie et traitement. « Guide » de conseils pour le pharmacien d'officine. [Internet] [other]. Université de Lorraine; 2012 [cité 26 sept 2023]. p. non renseigné. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733878>
- Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. oct 1999; 11(10): 1185.
- Sahin Y. Celiac disease in children: A review of the literature. *World J Clin Pediatr*. 9 juill 2021; 10(4): 53-71.
- 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*. janv 2020; 70(1): 141-56.
- Catassi C, Fasano A. Celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol*. nov 2008; 24(6): 687-91.
- Megiorini F, Mora B, Bonamico M, Barbato M, Montuori M, Viola F, et al. HLA-DQ and susceptibility to celiac disease: evidence for gender differences and parent-of-origin effects. *Am J Gastroenterol*. avr 2008; 103(4): 997-1003.
- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. janv 2012; 54(1): 136-60.
- Poddighe D, Turanbekova A, Baymukashva D, Saduakas Z, Zhanzakova Z, Abdrahamanova S. Genetic predisposition to celiac disease in Kazakhstan: Potential impact on the clinical practice in Central Asia. *PLOS ONE*. 2 janv 2020; 15(1): e0226546.
- Núñez C, Garrote JA, Arranz E, Bilbao JR, Fernández Bañares F, Jiménez J, et al. Recommendations to report and interpret HLA genetic findings in coeliac disease. *Rev Esp Enfermedades Dig*. 2018;