

Place de la biologie dans le diagnostic et le suivi de la maladie cœliaque

La maladie cœliaque est une entéropathie auto-immune induite par un antigène alimentaire, la gliadine, chez des sujets génétiquement prédisposés. Cette protéine, constituée de gluten est présente dans le blé, l'orge et le seigle.

La maladie cœliaque est la cause la plus fréquente de malabsorption de l'adulte et de l'enfant.

Epidémiologie

Sa prévalence a été longtemps sous-estimée : elle serait de 1 % en moyenne en Europe, avec toutefois de grandes disparités selon les pays et un gradient Nord Sud décroissant. En France, la prévalence est estimée entre 0,1 et 0,25 %. La maladie cœliaque est très rare en Asie et en Afrique sub-saharienne. Le sexe ratio est chez l'enfant, de 1H/1F et, chez l'adulte, de 1H/2-3F.

Physiopathologie

L'identification de la transglutaminase comme antigène cible des Ac anti-endomysium, la caractérisation des modifications enzymatiques de la gliadine induites par la transglutaminase et la mise en évidence de lymphocytes T spécifiques de la gliadine modifiée et présentés par les molécules HLA DQ2/8 (95 % des malades cœliaques sont HLA DQ2, 5 à 10 % sont DQ8) permettent d'expliquer comment la rupture de tolérance à un antigène oral, la gliadine, entraîne le développement d'une maladie auto-immune contre la muqueuse intestinale. D'autres facteurs semblent jouer un rôle : facteurs génétiques (outre HLA, MICA, CTRL4...), environnementaux (rotavirus...), personnels (stress...), système immunitaire (grossesse...).

Formes cliniques

Maladie cœliaque symptomatique de l'enfant

Elle survient chez le nourrisson (entre 6 et 24 mois), après l'introduction du gluten. Typiquement, le tableau clinique associe une cassure de la courbe de poids, une diarrhée chronique avec malabsorption, une distension abdominale, une diminution de la masse musculaire, une hypotonie, une

inappétence, une irritabilité...

Maladie cœliaque symptomatique de l'adulte (entre 20 et 40 ans le plus souvent)

Elle est caractérisée par des douleurs abdominales, une diarrhée, une malabsorption, un amaigrissement, des troubles des phanères,... De plus, il existe des signes biologiques de malabsorption : carences en fer, Ca, Mg, vitamines ADEK, folates, B12.

Maladie cœliaque pauci-symptomatique

Les signes digestifs sont absents ou peu présents. Chez l'enfant, peuvent être observés un retard de croissance et/ou un retard pubertaire, une ostéopénie, une hypoplasie de l'émail dentaire, une anémie ; chez l'adulte, une carence en fer (anémie hypochrome réfractaire au traitement), folates, vitamine B12 ou mixte, une ostéopénie souvent sévère, des perturbations hépatiques (augmentation des transaminases), des troubles hormonaux (infertilité, aménorrhée, retard pubertaire), des troubles neurologiques de type migraines, céphalées, dépression, un "syndrome de l'intestin irritable" (5 % d'entre eux seraient des maladies cœliaques).

Maladie cœliaque asymptomatique

Elle est souvent de découverte fortuite, lors d'une endoscopie réalisée pour d'autres raisons objectivant une destruction des villosités intestinales, ou lors d'une recherche sérologique systématique chez des sujets "à risque".

Penser à la maladie cœliaque :

y compris chez des sujets en surpoids et chez le sujet âgé.

Diagnostic biologique

La sérologie doit être demandée en première intention car elle utilise des marqueurs très performants permettant de porter un diagnostic fiable.

- **Les Ac anti-réticuline** : ils sont totalement obsolètes.
- **Les Ac anti-gliadine IgG et IgA** : recherchés par ELISA, leur spécificité est insuffisante et leur sensibilité médiocre. Ils ne sont plus remboursés, ni recommandés.

Les Ac anti-endomysium IgA et IgG

Mis en évidence en immunofluorescence indirecte (IFI) sur coupes d'œsophage de singe, par un aspect de fluorescence fibrillaire autour des fibres de muscle lisse, ils ont de bonnes performances diagnostiques (cf tableau ci-dessous). Leur principal inconvénient est d'utiliser une technique IF (lecture opérateur-dépendante, coût : temps technicien ++).

Les Ac anti-transglutaminase IgA

Ces Ac sont dirigés contre la transglutaminase tissulaire (tTG) identifiée comme cible des Ac anti-endomysium. Du fait de leurs très bonnes performances diagnostiques (cf tableau), ils sont indiqués en 1^{ère} intention pour le diagnostic chez l'adulte et l'enfant et sont utiles au suivi du régime sans gluten. De rares faux positifs ont été décrits chez des patients atteints d'hépatopathie et/ou en cas d'augmentation massive des IgA circulantes (stéatose/cirrhose hépatique). Les techniques disponibles sont de type ELISA, Luminex®, dot blot ou "biocards" (doctor test).

Les Ac anti-transglutaminase IgG

Leur recherche est indiquée chez les patients ayant un déficit en IgA (ou en cas de suspicion de déficit). Des faux positifs sont possibles en cas d'hypergammaglobulinémie, d'hépatopathie chronique, de cirrhose.

Performances diagnostiques des différents auto-Ac dans la maladie cœliaque

| | Sensibilité (%) | Spécificité (%) |
|---|-----------------|-----------------|
| Ac anti-réticuline IgA | 40 à 60 | 95 à 100 |
| Ac anti-gliadine IgA | 68 à 90 | 42 à 80 |
| Ac anti-gliadine IgG | 65 à 100 | 50 à 90 |
| Ac anti-endomysium IgA | 85 à 100 | 95 à 100 |
| Ac anti-transglutaminase tissulaire IgA | 95 à 100 | 90 à 100 |
| Ac anti-transglutaminase tissulaire IgG | 98 | 95 |

Depuis le J.O. du 25 novembre 2008, la NABM a été modifiée, suite aux recommandations de la HAS de 2007

Les Ac anti-réticuline et anti-gliadine ne sont plus remboursés. Les Ac anti-transglutaminase de classe IgA et IgG sont inscrits ; les Ac anti-endomysium IgA sont remboursés chez l'enfant, mais pas chez l'adulte (> 15 ans) ; les IgG anti-endomysium sont toujours remboursés mais, attention, ils sont moins performants. Ils ne doivent être recherchés qu'en cas de déficit en IgA totales (sinon, risque de faux négatif).

Quel bilan biologique réaliser devant la découverte d'une maladie cœliaque ?

NFS-plaquettes, ionogramme sanguin, fer sérique, électrophorèse des protéines sériques, dosage pondéral des IgA, calcémie ionisée, albuminémie, Mg++, taux de prothrombine,

bilan hépatique complet, vitamine B12 (carence fréquente), bilan phosphocalcique.

Un test au D-xylose ou une stéatorrhée ne sont pas indiqués, au même titre que des explorations de type transit de l'intestin grêle ou entéroscopie poussée. L'examen par vidéocapsule est anormal dans 2/3 des cas mais il ne permet pas la réalisation de biopsies duodénales. Celle-ci reste l'examen de référence pour confirmer le diagnostic, mais est invasive et non infaillible (biopsies en plusieurs endroits requises pour avoir une bonne sensibilité de l'examen). Sa nécessité est remise en question à l'heure actuelle en cas de sérologie positive car les marqueurs sérologiques disponibles sont sensibles et spécifiques.

Traitement : régime sans gluten

Il consiste en l'éviction à vie des farines de blé, seigle et orge. Son coût est élevé et sa prise en charge par la sécurité sociale (45 euros/mois) reste conditionnée par le résultat de la biopsie. Il est associé à une supplémentation en fer, folates et calcium. L'efficacité est jugée sur la clinique (amélioration des symptômes en quelques jours-semaines), la biologie (Ac anti-tTG/anti-endomysium sous régime : 100 % à 1 mois, 50 % à 3 mois, 20 % à 6 mois, 10 % à 9 mois puis négativation), et l'histologie (normalisation avec repousse villositaire en quelques mois).

Les pièges à éviter

Ne penser à la maladie cœliaque que devant la forme typique digestive ; prescrire un régime sans gluten avant un diagnostic par la sérologie et l'histologie ; faire un diagnostic devant des Ac anti-gliadine IgG isolément positifs ; exclure le diagnostic devant des marqueurs IgA négatifs (2 % de déficit en IgA totales dans la population générale).

Maladie cœliaque : à retenir

- **En première intention**, rechercher les **Ac anti-transglutaminase IgA**. En cas de résultat négatif, poser la question du régime et doser les IgA totales. En cas de déficit en IgA, rechercher les Ac anti-transglutaminase IgG et éventuellement les anti-endomysium IgG. En réalité, les recherches d'IgA anti-transglutaminase et anti-endomysium correspondent au même examen mais utilisent une technique différente (Elisa plus "facile" et robuste que l'IF). Les marqueurs IgG ne doivent être recherchés qu'en cas de déficit en IgA totales. En l'absence de déficit et si la suspicion clinique est forte, un 2^e dosage des IgA anti-transglutaminase et/ou un dosage des IgA anti-endomysium pourra être proposé, notamment chez l'enfant.
- Ne plus réaliser les Ac anti-réticuline, ni les anti-gliadine (moins spécifiques et non remboursés).

Carole Emile, d'après une communication de Georges Chyderiotis, Biomnis Lyon, mars 2013.

