

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Modalités diagnostiques de la maladie cœliaque chez les enfants et
adolescents ayant un diabète de type 1**

Présentée et soutenue publiquement le 30 juin 2022 à 18h
au Pôle Formation
par **Clémence SAINGIER**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Frédéric GOTTRAND

Assesseurs :

Madame le Professeur Emmanuelle LETEURTRE

Madame le Docteur Christine LEFEVRE

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Dominique TURCK

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

ABREVIATIONS

Ac anti GAD	Anticorps anti Acide Glutamique Décarboxylase
Ac anti IA2	Anticorps anti protéine tyrosine phosphatase
APC	<i>Antigen Presenting Cell</i>
CH	Centre Hospitalier
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
DT1	Diabète de type 1
ELISA	<i>Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay</i>
ESPGHAN	<i>European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition</i>
GFHGNP	Groupe Francophone d'Hépatologie, Gastroentérologie et Nutrition Pédiatriques
HES	Hématéine Eosine Safran
HLA	<i>Human Leucocyte Antigen</i>
IC	Intervalle de Confiance
IgA	Immunoglobuline de type A
IFN	Interféron
IgA anti-E	Anticorps anti-endomysium de type IgA
IgA anti-tG	Anticorps anti-transglutaminase de type IgA
IL	Interleukine
ISPAD	<i>International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes</i>
MAI	Maladie Auto Immune
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VPN	Valeur Prédictive Négative
VPP	Valeur Prédictive Positive

TABLE DES MATIERES

Avertissements	2
Abréviations	4
Table des matières	5
Introduction	6
I. La maladie cœliaque chez l'enfant et l'adolescent	6
II. Critères diagnostiques de la maladie cœliaque	10
III. Objectifs de l'étude	15
Patients et Méthodes	17
I. Type d'étude.....	17
II. Critères d'inclusion et de non-inclusion	17
III. Méthodes	18
IV. Analyses statistiques	20
Résultats	21
Discussion	32
V. Résultats principaux de l'étude.....	32
VI. Forces et limites de l'étude.....	33
VII. Données de la littérature	34
Conclusion	47
Liste des tableaux	50
Liste des figures	51
Références bibliographiques	52
Annexes	56
Annexe 1 : Note d'information aux patients	56
Annexe 2 : Accord de la CNIL	59
Annexe 3 : Accord du Comité d'Ethique du GFHGNP	60

INTRODUCTION

I. La maladie cœliaque chez l'enfant et l'adolescent

La maladie cœliaque est une maladie auto-immune induite par la consommation de gluten chez des sujets prédisposés génétiquement (expression des complexes majeurs d'histocompatibilité HLA DQ2 ou DQ8) (1). Il s'agit d'une entéropathie intestinale chronique, secondaire à une réponse immunitaire inappropriée de la muqueuse intestinale suite à l'ingestion de la gliadine, la protéine toxique du gluten, surtout contenue dans le blé, l'orge et le seigle. Les séquences peptidiques toxiques de la gliadine sont relativement résistantes aux capacités enzymatiques digestives, ce qui est dû à leur teneur élevée en résidus de proline, et peuvent parvenir intactes au contact de la muqueuse intestinale. Elles sont absorbées par l'épithélium intestinal et arrivent dans le chorion, au contact de la transglutaminase tissulaire dont elles sont le substrat, car elles sont riches en glutamine. La transglutaminase tissulaire transforme par désamidation ces glutamines en acides glutamiques, ce qui permet leur liaison aux molécules HLA DQ2 ou DQ8 situées à la surface des cellules dendritiques présentatrices d'antigènes (figure 1). Ces peptides sont ensuite reconnus par les lymphocytes T CD4 intestinaux, qui sécrètent des cytokines pro-inflammatoires, notamment l'interféron γ (IFN- γ) ou l'interleukine 21 (IL-21), responsables de lésions inflammatoires et de l'atrophie villositaire (2–4).

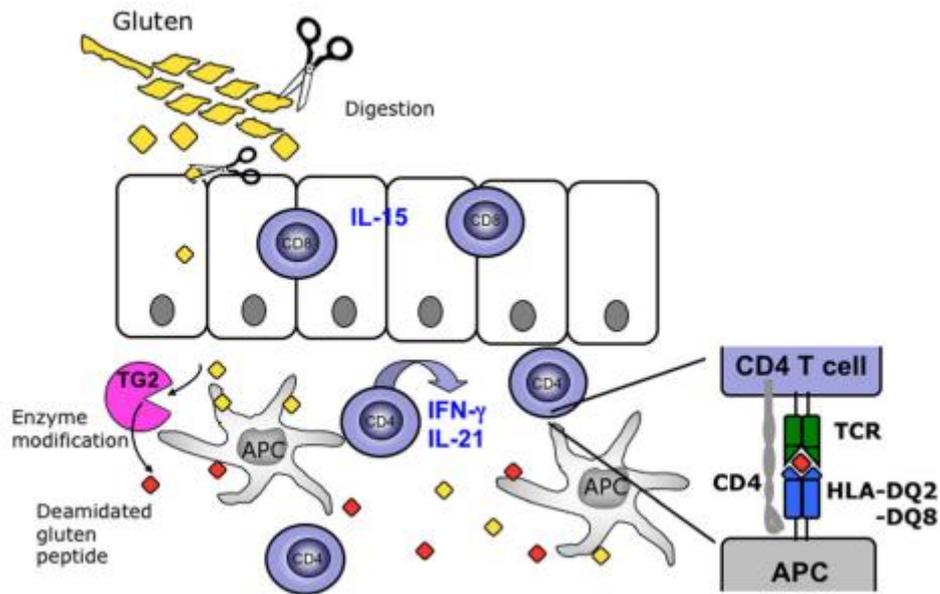


Figure 1 : Description de la cascade d'évènements suite à l'ingestion de gluten aboutissant à la production de cytokines pro-inflammatoires responsables des lésions épithéliales et de l'atrophie villositaire. Implication des molécules HLA DQ2 et DQ8. Référence (3)

Cependant, d'autres facteurs de prédisposition entrent en jeu, notamment la présence d'autres facteurs génétiques, mais également des facteurs non génétiques, comme certaines infections intestinales (virus, bactéries) qui altèrent la barrière intestinale, la quantité de gluten consommée dans l'enfance et l'âge de son introduction, l'activation de voies pro-inflammatoires modulées par la signalisation de l'axe cerveau-intestin (figure 2) (5). La mise en place d'un régime sans gluten reste le seul traitement efficace de la maladie cœliaque à ce jour, qui permet, lorsqu'il est bien suivi, la résolution des symptômes et de l'entéropathie (6). Il est important de diagnostiquer et prendre en charge la maladie cœliaque, car elle est associée à une augmentation de la morbidité (anémie chronique, fatigue chronique, ostéoporose, neuropathie périphérique, lymphome gastro-intestinal ...) (7,8).

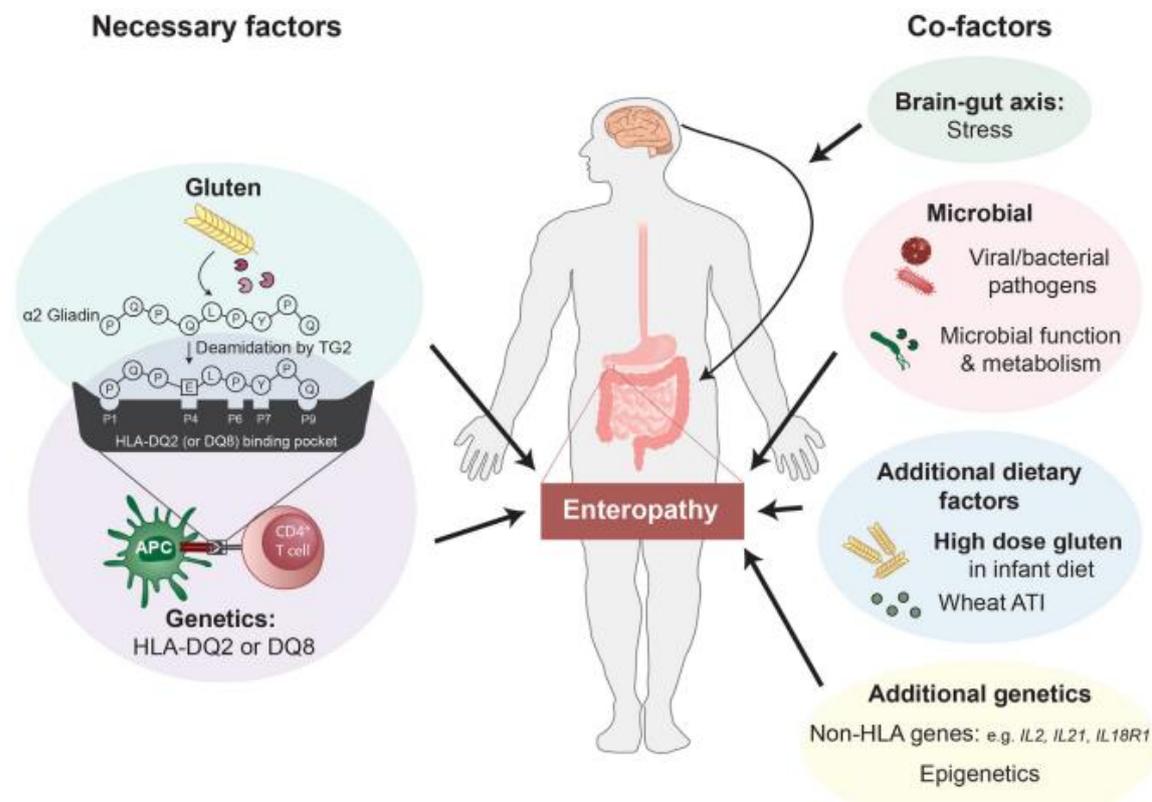


Figure 2 : Principaux déclencheurs et cofacteurs de la maladie cœliaque. Référence (5)

La prévalence de la maladie cœliaque dans les pays occidentaux en population générale est d'environ 0,6% lorsque la maladie est confirmée par une biopsie intestinale. Elle est estimée à 1% lorsque le diagnostic est fait sur une sérologie positive (9). Cette prévalence a augmenté de manière significative depuis les 30 à 50 dernières années (10), ce qui s'explique en partie par un meilleur diagnostic de cette maladie, mais également par le dépistage de la maladie chez les individus à risque. Cependant, il existe de nombreux patients chez qui le diagnostic n'est pas posé (9,11).

Différentes présentations cliniques existent. Depuis les 30 dernières années, il est noté une tendance à l'augmentation de l'âge au diagnostic de la maladie cœliaque, et la présentation clinique a beaucoup changé (11). La forme symptomatique classique du jeune nourrisson, apparaissant dans les semaines suivant l'introduction du gluten, se caractérise par une diarrhée chronique et une dénutrition, mais elle est devenue rare (12). Les formes frustes pauci-symptomatiques, qui se manifestent par des symptômes digestifs modérés (diarrhée, douleurs abdominales, vomissements, constipation...) et/ou des signes extra-digestifs (cassure staturo-pondérale, retard pubertaire, anémie ferriprive, anomalies du bilan hépatique...), sont devenues les plus fréquentes (11,13). Depuis les années 1990, le dépistage de la maladie cœliaque a été mis en place chez des enfants appartenant à des populations à risque de développer cette maladie. Ce dépistage permet le diagnostic de maladie cœliaque chez des enfants asymptomatiques, tant sur le plan digestif qu'extra-digestif, et participe à l'augmentation de la prévalence de cette pathologie, avec environ un quart des enfants diagnostiqués dans le cadre du dépistage (11).

Les populations à risque de développer une maladie cœliaque sont les apparentés au 1^{er} degré d'un patient atteint de maladie cœliaque (père, mère, frère, sœur, enfant), les patients atteints de trisomie 21 ou de syndrome de Turner, les patients porteurs d'une pathologie thyroïdienne ou hépatique auto-immune, ainsi que les patients porteurs d'un diabète de type 1 (où la prévalence de la maladie cœliaque est estimée entre 5 et 10%) (9,14). Chez ces derniers, cette association s'explique par la prédisposition génétique partagée entre les deux maladies.

Devant cette prévalence augmentée chez les patients diabétiques de type 1 (DT1), chez des enfants et des adolescents le plus souvent asymptomatiques sur le plan digestif, les recommandations actuelles sont le dépistage de la maladie cœliaque de manière systématique lors du diagnostic du DT1, puis après 2 ans et 5 ans de suivi (15,16). Ce dépistage est réalisé plus fréquemment s'il existe des symptômes cliniques évoquant une maladie cœliaque, ou des antécédents au 1^{er} degré de maladie cœliaque. Il repose sur le dosage des anticorps anti-transglutaminase tissulaire de type IgA associé à un dosage des immunoglobulines A totales, ainsi qu'à une recherche d'anticorps anti-endomysium de type IgA (15).

II. Critères diagnostiques de la maladie cœliaque

Le diagnostic de maladie cœliaque repose sur un ensemble de critères cliniques, biologiques et anatomo-pathologiques. La biopsie intestinale a longtemps été indispensable au diagnostic chez l'enfant, en mettant en évidence une atrophie villositaire totale ou subtotale, associée à une hyperplasie des cryptes et une lymphocytose intra-épithéliale (8,17). L'atrophie villositaire n'est pas spécifique de la maladie cœliaque, et peut être observée dans d'autres pathologies, comme l'intolérance aux protéines du lait de vache, la malnutrition protéino-énergétique sévère, les maladies dysimmunitaires (hypogammaglobulinémie, déficit en IgA, VIH, réaction du greffon contre l'hôte ...), ou encore des causes infectieuses comme la giardiase ou la tuberculose (8,17). Les biopsies sont réalisées au cours d'une endoscopie oeso-gastro-duodénale, au niveau du duodénum, avec au moins quatre prélèvements au niveau du duodénum distal, et un au niveau du bulbe duodéal. Elles doivent être réalisées avant le début du régime sans gluten (6,8,18).

Dans les années 1990, Marsh a créé une classification pour grader les lésions histologiques de l'entéropathie entraînée par la consommation de gluten. Cette classification comprend 3 stades (8,17,19) :

- *Stade 0* : muqueuse normale ;
- *Stade 1* : augmentation isolée des lymphocytes intra-épithéliaux (plus de 25 lymphocytes pour 100 entérocytes) ;
- *Stade 2* : augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux et hyperplasie des cryptes sans atrophie villositaire ;
- *Stade 3* : atrophie villositaire de degré variable, associée à une hyperplasie des cryptes et une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux.

Cette classification a ensuite été modifiée par Oberhuber *et al* (*figure 3*) (8), qui a divisé le stade 3 en sous-groupes, en fonction de l'intensité de l'atrophie villositaire. Il s'agit de la classification de Marsh modifiée (ou Marsh modifiée par Oberhuber), et c'est cette dernière qui est actuellement utilisée par les médecins anatomo-pathologistes, afin de décrire les lésions observées dans la maladie cœliaque (8,20) :

- *Stade 3a* : atrophie villositaire partielle (rapport villosités / cryptes entre 1 et 2).
- *Stade 3b* : atrophie villositaire subtotala (rapport villosités / cryptes inférieur à 1).
- *Stade 3c* : atrophie villositaire totale (disparition totale des villosités).

Seuls les patients ayant une atrophie villositaire (grades 3a à 3c de la classification de Marsh modifiée) nécessitent la mise en route d'un régime sans gluten (8,9)

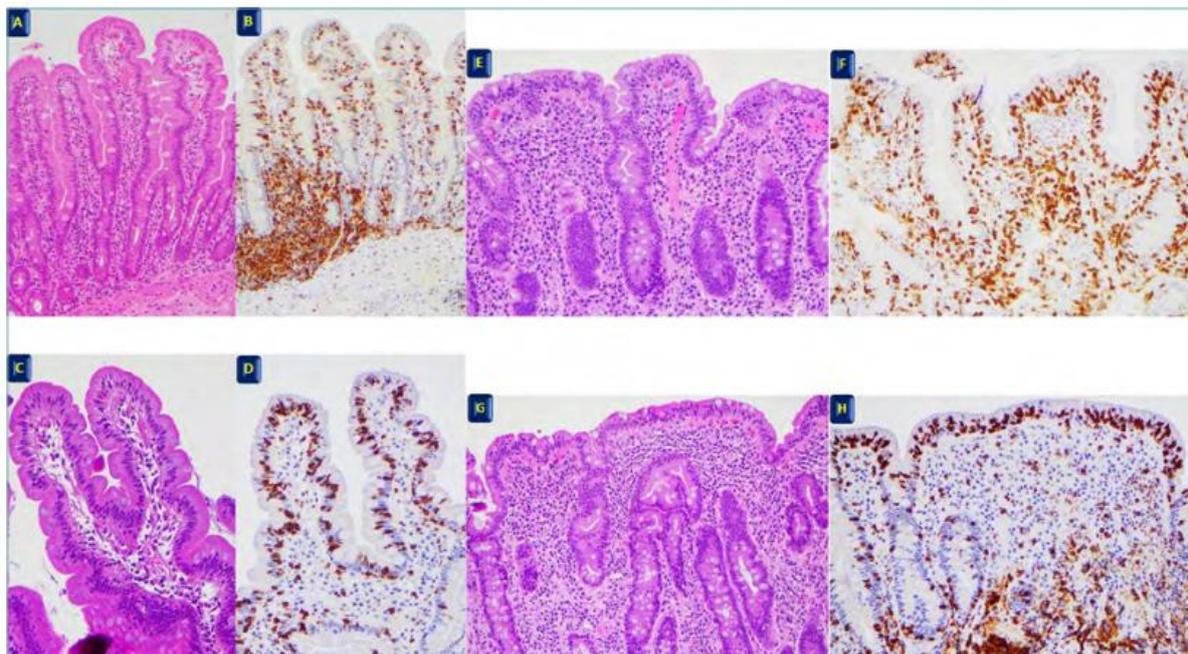


Figure 3 : Différents aspects histologiques de la maladie cœliaque selon la classification de Marsh.
 A-B : Stade 0 : muqueuse duodénale normale, A : coloration HES (Hématéine Eosine Safran), x 10 ; B : étude immunohistochimique avec les anticorps anti CD3, x 10.
 C-D : Stade 1 : villosités normales, augmentation pathologique des lymphocytes intra-épithéliaux (plus de 25 lymphocytes pour 100 entérocytes) ; C : coloration HES, x 20 ; D : étude immunohistochimique avec les anticorps anti CD3, x 20
 E-F : Stade 3a et 3b : atrophie villositaire partielle à subtotale avec augmentation pathologique des lymphocytes intra-épithéliaux, E : coloration HES, x 20 ; F : étude immunohistochimique avec les anticorps anti CD3, x 20
 G-H : Stade 3c : atrophie villositaire totale avec augmentation pathologique des lymphocytes intra-épithéliaux, G : coloration HES, x 20 ; H : étude immunohistochimique avec les anticorps anti CD3, x 20
 Référence (8).

Les recommandations de la Société européenne de gastro-entérologie, hépatologie et nutrition pédiatrique (ESPGHAN – *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) pour le diagnostic de la maladie cœliaque, ont évolué au fil des années.

En 1969, les critères d'Interlaken (21) stipulaient que le diagnostic de maladie cœliaque nécessitait la réalisation de 3 biopsies intestinales à des temps différents. La première biopsie retrouvait les lésions histo-pathologiques caractéristiques alors que le patient avait une alimentation contenant du gluten. La seconde biopsie était

normalisée un à deux ans après l'introduction du régime sans gluten, et la troisième était de nouveau pathologique, après réintroduction du gluten dans l'alimentation.

En 1990, ces recommandations ont été actualisées, grâce à l'expérience acquise dans le diagnostic de cette maladie. De nouveaux outils diagnostiques, notamment les anticorps anti-gliadine, anti-réticulum et anti-endomysium de type IgA, ont été validés, et sont de bons indicateurs du diagnostic de maladie cœliaque, en termes de sensibilité et spécificité. Plusieurs études, dont une italienne (22), ont suggéré que le test de réintroduction du gluten n'était plus nécessaire au diagnostic. Les critères ESPGHAN ont donc été simplifiés en 1990 (23). Le diagnostic de maladie cœliaque était alors fait par une biopsie intestinale anormale (atrophie villositaire associée à une hyperplasie des cryptes et une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux) lorsque le patient consommait du gluten, et qu'il existait une amélioration clinique franche après la mise en place du régime sans gluten. La positivité des anticorps anti-gliadine, anti-réticulum et anti-endomysium au diagnostic, et leur disparition suite à la mise en place du régime sans gluten, était un critère qui renforçait ce diagnostic. Ces critères ne pouvaient être appliqués dans certaines situations particulières, où le diagnostic initial était incertain, ou chez les patients asymptomatiques. Dans ces cas, les critères d'Interlaken de 1969 étaient encore utilisés.

Ces recommandations n'ont pas été modifiées jusqu'à 2012. Cet intervalle de temps a permis des progrès importants en termes de diagnostic et de prise en charge de la maladie cœliaque. Il a été démontré l'origine multifactorielle de cette pathologie, avec une part génétique importante (typage HLA DQ2 et HLA DQ8), et la présence des auto-anticorps anti-transglutaminase, confirmant le caractère auto-immun de cette pathologie. La biopsie intestinale était alors considérée comme l'examen de référence pour le diagnostic, mais il a été démontré que l'élévation du taux d'auto-anticorps

spécifiques et la présence d'un typage HLA prédisposant, ainsi qu'une symptomatologie compatible, confortaient le diagnostic.

Les recommandations américaines publiées en 2005 (18) indiquaient également la nécessité du dosage des anticorps anti-transglutaminase de type IgA dans le cadre du diagnostic, mais l'examen de référence restait la réalisation de la biopsie intestinale.

Il a donc été décidé de mettre au point de nouvelles recommandations ESPGHAN pour le diagnostic de la maladie cœliaque, prenant en compte ces nouvelles données. Les objectifs étaient de simplifier et d'uniformiser la prise en charge, de favoriser les techniques non invasives de diagnostic, et de limiter le nombre de biopsies intestinales. Ces nouvelles recommandations ont été publiées en 2012 (24). Elles stipulaient que la biopsie intestinale n'était plus nécessaire chez les patients symptomatiques, sous réserve de la présence des critères suivants :

- 1) un taux d'anticorps anti-transglutaminase tissulaire de type IgA (IgA anti-tG) supérieur à 10 fois la limite supérieure de la normale ($> 10 N$) pour le laboratoire (chez des patients ne présentant pas de déficit en immunoglobines A totales) ;
- 2) la présence d'anticorps anti-endomysium de type IgA (IgA anti-endomysium) ;
- 3) la présence d'un allèle HLA prédisposant (HLA DQ2 ou HLA DQ8).

La biopsie intestinale restait nécessaire au diagnostic chez les patients asymptomatiques, quel que soit le taux d'IgA anti-tG.

Deux études européennes, prospectives et multicentriques (25,26), ont validé les critères ESPGHAN de 2012, et suggéraient qu'une nouvelle simplification était possible, notamment sur la présence ou non d'allèle HLA prédisposant.

Les recommandations de 2012 ont été actualisées en 2020 (27), dans le but de simplifier encore le diagnostic et de limiter le nombre de biopsies intestinales, et les risques inhérents à cette procédure. Ces nouvelles recommandations stipulent que

chez tous les patients, symptomatiques mais aussi asymptomatiques, la biopsie intestinale n'est plus nécessaire sous réserve de la présence des critères suivants : taux élevé d'IgA anti-tG (> 10 N), associé à la présence d'IgA anti-endomysium. La présence d'allèle HLA prédisposant (HLA DQ2 ou HLA DQ8) n'est plus nécessaire au diagnostic.

Ces nouvelles recommandations n'incluent pas les patients DT1, qu'ils soient symptomatiques ou asymptomatiques, en raison du manque de données permettant, dans cette population, de valider les critères diagnostiques indiqués ci-dessus (27).

III. Objectifs de l'étude

La présente étude consiste à évaluer les enfants DT1 qui ont eu un diagnostic anatomo-pathologique de maladie cœliaque consécutif à la réalisation d'une biopsie intestinale motivée par l'augmentation du taux d'IgA anti-tG, le plus souvent dans le cadre du bilan annuel de leur diabète. Chez ces patients, sera relevé le taux d'IgA anti-tG mesuré avant la réalisation de la biopsie intestinale, ainsi que la présence ou non d'IgA anti-endomysium.

L'objectif principal de cette étude est de rechercher si, chez les patients DT1 ayant un taux d'IgA anti-tG > 10 N, la biopsie intestinale retrouve systématiquement ou non une atrophie villositaire de stade 3a à 3c selon la classification de Marsh modifiée, caractéristique du diagnostic de maladie cœliaque. Si c'était le cas, cela permettrait d'éviter la réalisation de cette biopsie intestinale chez les futurs DT1 si les critères précités sont respectés. Pour cela, nous calculerons la sensibilité et la spécificité de ce seuil de 10 N du dosage des IgA anti-tG.

Les patients présentant un déficit en immunoglobulines A totales ne seront pas inclus, la biopsie étant indispensable chez eux en raison de la difficulté ou de l'impossibilité de mettre en évidence une élévation des IgA anti-tG.

Si cette conclusion ne pouvait être posée, un premier objectif secondaire de cette étude sera d'évaluer si un autre taux plus élevé d'IgA anti-tG peut être défini, au-delà duquel la biopsie intestinale retrouverait systématiquement une atrophie villositaire chez les patients DT1.

Un autre objectif secondaire de cette étude sera d'évaluer si la présence des IgA anti-endomysium, en plus d'un taux d'IgA anti-tG > 10 N, présente de meilleures caractéristiques pour le diagnostic pour la maladie cœliaque, et si cette association (qui correspond aux dernières recommandations ESPGHAN de 2020) pourrait être utilisée pour le diagnostic de maladie cœliaque chez les enfants et adolescents DT1, sans avoir besoin de la confirmation histologique.

Enfin, un dernier objectif secondaire sera d'évaluer si l'application du régime sans gluten chez les patients DT1 ayant une maladie cœliaque asymptomatique est bien respectée, et si l'instauration de ce régime permet une amélioration de la qualité de vie, une reprise de la croissance staturo-pondérale en cas de cassure ou d'infléchissement préalable, ou une amélioration de l'équilibre glycémique.

PATIENTS ET METHODES

I. Type d'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective et multicentrique (CHU de Lille – Hôpital Jeanne de Flandre, CHU d'Amiens, CHU de Rouen, CHU de Caen, CH du Havre, CH d'Armentières, CH d'Arras, CH de Béthune, CH de Boulogne sur mer, CH de Calais, CH de Lens, CH de Seclin et CH de Valenciennes).

La déclaration auprès de la CNIL a été réalisée. Des lettres de non-opposition à l'inclusion dans cette étude ont été envoyées aux familles. En l'absence d'opposition ou de réponse dans les 3 semaines suivant l'envoi des lettres, il était considéré qu'un accord des patients et de leurs représentants légaux était obtenu.

Cette étude a également obtenu un avis favorable du comité d'éthique du GFHGNP (Groupe Francophone d'Hépatologie, Gastroentérologie et Nutrition Pédiatriques).

II. Critères d'inclusion et de non-inclusion

Les critères d'inclusion comprenaient :

- Enfant suivi pour un DT1, dont le diagnostic a été porté avant l'âge de 18 ans ;
- Diagnostic de DT1 entre le 1^{er} janvier 2001 et le 1^{er} janvier 2022 ;
- Diagnostic, lors du suivi régulier dans le cadre du diabète, d'une maladie cœliaque, sur l'élévation des IgA anti-tG avec confirmation histologique du diagnostic ;

- Absence d'opposition de l'enfant ou de ses parents à la participation à cette étude.

Les critères de non-inclusion comprenaient :

- Diagnostic de maladie cœliaque ayant précédé le diagnostic de DT1 ;
- Diagnostic de DT1 après l'âge de 18 ans ;
- Absence de confirmation histologique du diagnostic de maladie cœliaque ;
- Déficit en anticorps de type IgA totaux ;
- Opposition de l'enfant ou de ses parents à la participation à cette étude.

III. Méthodes

Cette étude consistait à rechercher de manière rétrospective, parmi tous les patients suivis pour un DT1 dans les différents centres hospitaliers précités, les enfants ayant eu, au cours de leur suivi régulier du DT1, une suspicion de maladie cœliaque devant une élévation du taux d'IgA anti-tG, ainsi qu'une endoscopie oeso-gastro-duodénale avec réalisation de biopsies intestinales pour confirmer ou infirmer le diagnostic. Chez ces patients, nous avons noté le dernier taux d'IgA anti-tG avant la réalisation de la biopsie intestinale, la présence ou l'absence d'IgA anti-endomysium (dernier taux avant la biopsie, jusque 2 ans avant), et enfin, le résultat de l'analyse anatomopathologique des biopsies bulbaires et duodénales, à savoir la présence ou non d'une atrophie villositaire, et le résultat selon la classification de Marsh modifiée. Ces biopsies ont été analysées au laboratoire d'anatomopathologie du CHU de Lille pour 21 d'entre elles, ou dans les laboratoires de la région (22 à l'Institut Nord Unilabs à Lille, 6 à l'Institut de Pathologie des Hauts-de-France à Amiens, et les 20 autres dans

les laboratoires des différents centres hospitaliers : Boulogne sur mer (2 biopsies), Lens (1 biopsie), Amiens (5 biopsies), Caen (6 biopsies), Le Havre (2 biopsies), et Rouen (4 biopsies)). Trente-six des soixante-neuf lames (19 provenant du CHU de Lille, 2 de l'Institut de Pathologie des Hauts-de-France à Amiens et 15 de l'Institut Nord Unilabs à Lille) ont été relues par un seul médecin anatomo-pathologiste de l'Institut de Pathologie du Centre Hospitalier de Lille, et les résultats donnés selon la classification de Marsh modifiée. Pour les biopsies relues, en cas de discordance avec les résultats initiaux, ce sont les résultats de la relecture qui ont été utilisés dans l'analyse statistique. Les résultats de la relecture ont été différents dans 4 cas. Deux biopsies retrouvant initialement une atrophie villositaire, ont été considérées normales à la relecture (stade 0 selon la classification de Marsh modifiée). Deux autres avaient été interprétées normales initialement, et ont été classées à la relecture respectivement stade 3a et stade 3b selon la classification de Marsh modifiée.

Pour chacun de ces patients ont été colligés l'âge, le sexe, les âges de diagnostic du DT1 et de la maladie cœliaque, le typage HLA (si ce dernier était réalisé), la présence ou non d'une pathologie auto-immune associée, la présence ou non d'une symptomatologie digestive avant le diagnostic (troubles du transit, douleurs abdominales, perte de poids) ou d'une symptomatologie extra-digestive (mauvais équilibre glycémique, asthénie, anémie), la mise en place et la qualité du suivi du régime sans gluten, l'impact de ce dernier sur la symptomatologie clinique, la croissance staturo-pondérale, et l'équilibre glycémique. L'évolution du taux d'IgA anti-tG et du dosage des IgA anti-endomysium a également été notée, trois ans après le début du régime sans gluten (pas dans l'intervalle).

IV. Analyses statistiques

Les paramètres qualitatifs sont décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques gaussiens sont décrits en termes de moyenne et de déviation standard et les paramètres numériques non gaussiens en termes de médiane et d'intervalles interquartiles. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

La comparaison des biopsies est réalisée par le test de Khi-deux ou de Fisher exact sur les paramètres qualitatifs, et par le test de Mann-Whitney sur les paramètres quantitatifs non gaussiens ou par le test de Student sur les paramètres quantitatifs gaussiens.

Pour déterminer le seuil qui discrimine au mieux le dosage des IgA anti-transglutaminase (IgA anti-tG) selon la biopsie, l'aire sous la courbe (*receiver operating characteristic*) a été réalisée et la valeur seuil qui maximise le critère de Youden calculée. La sensibilité et la spécificité ont été également précisées. L'évaluation de ces tests diagnostiques a été estimée avec leur intervalle de confiance à 95%.

Pour comparer la fréquence des biopsies entre les quatre études (lilloise, roumaine, suédoise et néerlandaise), on a utilisé le test du Khi-deux. Enfin, la comparaison des sensibilités et des spécificités a été réalisée entre notre étude et les trois autres par le test du Khi-deux ou du Fisher exact.

Le seuil de significativité retenu est fixé à 5%. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SAS, version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA) par l'Unité de Bio-Statistiques du CHU de Lille.

RESULTATS

Un total de 82 patients DT1 ayant eu une suspicion de maladie cœliaque confirmée ou non par une biopsie intestinale étaient éligibles dans notre étude (figure 4). Dix-neuf d'entre eux ont été exclus : un par refus de la famille de participer à l'étude ; 14 qui n'avaient pas bénéficié de biopsie intestinale pour confirmer le diagnostic de maladie cœliaque ; 3 qui avaient été diagnostiqués cœliaques avant le DT1, et 1 par manque de données (pas de dosage d'IgA anti-tG retrouvé dans le dossier médical). Soixante-trois patients ont donc été inclus, mais 69 biopsies ont été analysées, car 6 patients ont eu 2 biopsies au cours de leur suivi. Les biopsies étaient considérées positives lorsqu'elles confirmaient le diagnostic de maladie cœliaque, en mettant en évidence une atrophie villositaire (stade 3a à 3c de la classification de Marsh modifiée). Elles étaient considérées négatives lorsqu'elles ne confirmaient pas le diagnostic de maladie cœliaque (stades 0, 1 ou 2 selon la classification de Marsh modifiée). Ces 6 patients ont soit eu 2 biopsies négatives, soit la première négative et la seconde positive, et ont donc été analysés comme deux patients différents, avec, pour chacun, le dosage d'IgA anti-tG le plus récent avant chacune des biopsies.

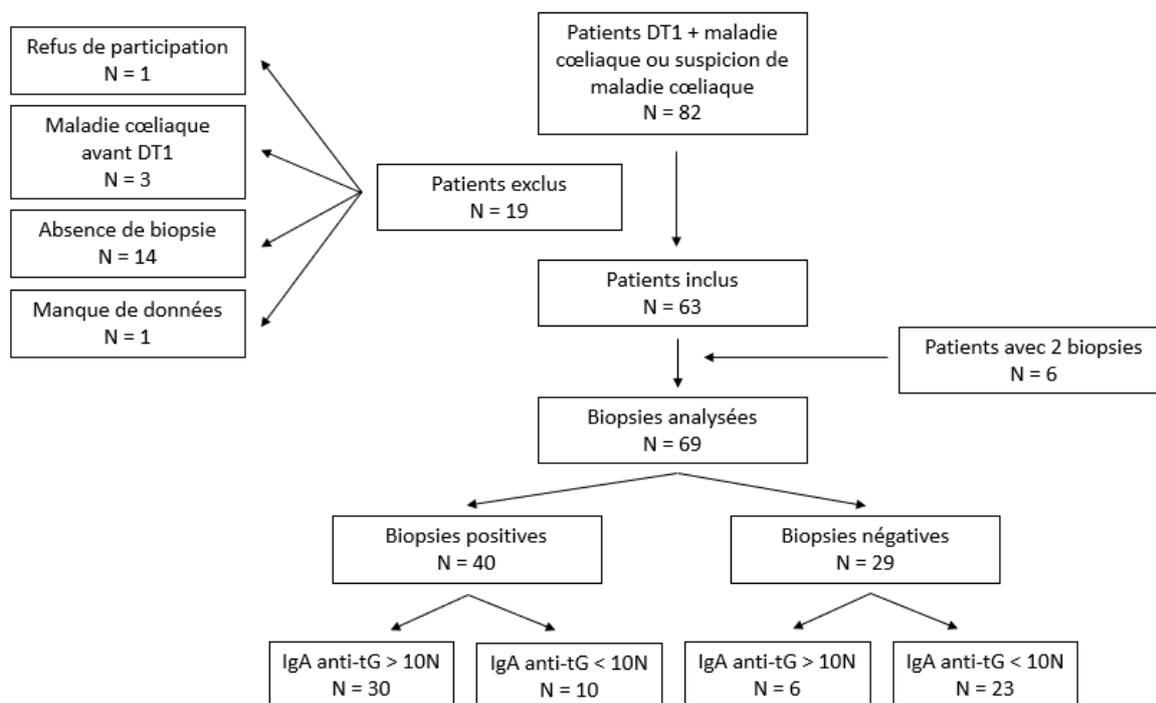


Figure 4. Diagramme de flux de la présente étude.

DT1 : diabète de type 1

IgA anti-tG : anticorps anti transglutaminase de type IgA

La population étudiée comprenait 69 patients (dont 6 ayant eu 2 biopsies, 20 garçons et 49 filles), âgés de 6 à 25 ans au moment de l'inclusion dans l'étude (dont 6 patients analysés à 2 reprises avec 2 résultats de dosage d'IgA anti-tG et 2 résultats de biopsies). Avec ces 69 patients, 2 groupes ont été formés. Le premier groupe était celui des « malades », ayant présenté une biopsie positive confirmant le diagnostic de maladie cœliaque. Le second était celui des « non-malades », avec une biopsie infirmant le diagnostic de maladie cœliaque.

Le groupe des 40 patients atteints d'une maladie cœliaque comprenait 13 garçons (33%) et 27 filles (67%), et l'âge moyen était de 13,6 ans à l'inclusion (de 6 à 25 ans, déviation standard de 4,4 ans). L'âge moyen au diagnostic du diabète était de 5,2 ans (de 0 à 16 ans, déviation standard de 3,9 ans), et l'âge moyen au diagnostic de la maladie cœliaque de 8,7 ans (entre 2 et 21 ans, déviation standard de 4,3 ans).

Le second groupe des 29 patients avec une biopsie négative, était constitué de 7 garçons (24%) et 22 filles (76%), d'âge moyen à l'inclusion de 14,8 ans (6 à 23 ans, déviation standard de 4,3 ans). L'âge moyen au diagnostic du diabète était de 4,5 ans (de 1 à 12 ans, déviation standard de 3,4 ans).

Les groupes « malades » et « non-malades » ont été comparés sur les caractéristiques de base (âge à l'inclusion, âge au diagnostic du DT1, anticorps positifs pour le DT1, présence d'un déficit en IgA totales, symptomatologie digestive et extra-digestive au moment de la suspicion de maladie cœliaque, tableau I). Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les 2 groupes, hormis la présence d'anticorps anti-insuline, significativement plus souvent présents dans le groupe « malades » ($p = 0,01$). Il n'a pas été retrouvé de différence significative concernant la symptomatologie initiale avant le diagnostic, qu'elle soit digestive ou extra-digestive. Douze patients du groupe « malades » (30%) présentaient des troubles du transit, 15 des douleurs abdominales (38%), contre respectivement 4 (15%) et 7 (27%) dans le groupe « non malades ». Concernant les symptômes extra-digestifs, les effectifs disponibles étaient faibles à cause d'un manque de données pendant le recueil. Dans le groupe « malades », on notait une anémie avant le diagnostic ($n=2$) ; une perte de poids ($n=3$) ; une cassure de la courbe de croissance ($n=6$) ; une asthénie ($n=3$) ; et un déséquilibre glycémique ($n=4$). Dans le groupe « non-malades », on notait l'absence d'anémie ou d'asthénie ; un déséquilibre glycémique ($n=1$) ; une perte de poids ($n=1$) ; et une cassure de la courbe de croissance ($n=5$). Tous les paramètres n'ont pas pu être comparés (présence d'une autre maladie auto-immune, typage HLA à risque, présence d'une anémie, perte de poids, asthénie, déséquilibre glycémique) en raison d'effectifs trop faibles, liés aux données manquantes lors du recueil.

Tableau I. Comparaison des caractéristiques de base des patients.

	Biopsie + (N=40)	Biopsie - (N=29)	P value
Sexe masculin	13 (33%)	7 (24%)	0,45
Age (ans)	13,6 ± 4,4	14,8 ± 4,3	0,27
Age au diagnostic de DT1 (ans)	5,2 ± 3,9	4,5 ± 3,4	0,59
Age au diagnostic de MC (ans)	8,7 ± 4,3	/	/
Déficit en IgA	0 (0%)	0 (0%)	/
Autre MAI	1 (3%)	2 (7%)	Non évaluable car N<8

DT1 : diabète de type 1

MC : maladie cœliaque

IgA : immunoglobulines de type A

MAI : maladie auto-immune

Age : moyenne (± écart type)

	Biopsie + (N=27)	Biopsie - (N=19)	P value
Ac anti IA2	14 (52%)	9 (47%)	0,76
Ac anti insuline	13 (49%)	2 (11%)	0,01
Ac anti GAD	19 (70%)	11 (58%)	0,38
Ac anti îlots	6 (22%)	8 (42%)	0,15

Ac anti IA2 : anticorps anti protéine tyrosine phosphatase

Ac anti GAD : anticorps anti Acide Glutamique Décarboxylase

Symptômes	Biopsie + (N=40)	Biopsie - (N=26)	P value
Troubles du transit	12 (30%)	4 (15%)	0,18
Douleurs abdominales	15 (38%)	7 (27%)	0,37
Anémie	2 (5%)	0 (0%)	Non évaluable car N<8
Perte de poids	3 (8%)	1 (4%)	Non évaluable car N<8
Asthénie	3 (8%)	0 (0%)	Non évaluable car N<8
Déséquilibre glycémique	4 (10%)	1 (4%)	Non évaluable car N<8

	Biopsie + (N=40)	Biopsie - (N=27)	P value
Cassure de courbe de croissance	6 (15%)	5 (19%)	0,75

	Biopsie + (N=23)	Biopsie - (N=4)	P value
Typage HLA à risque	22 (96%)	4 (100%)	Non évaluable car N<8

L'analyse des taux d'IgA anti-tG chez les patients des deux groupes retrouvait un taux moyen d'IgA anti-tG de 6,2 N (extrêmes : 1,3 N à 21,2 N) dans le groupe « non malades », contre 14,0 N (extrêmes : 2,1 N à 35,7 N) dans le groupe « malades » (tableau II). Les taux médians étaient respectivement de 3,5 N et 12,8 N dans les groupes « non malades » et « malades ». Cette comparaison révèle une différence significative ($p < 0,001$, test de Wilcoxon) entre les 2 groupes, avec des taux significativement plus élevés dans le groupe avec une biopsie positive signant la maladie cœliaque.

Tableau II. Comparaison des taux d'IgA anti-tG (nombre de fois la limite supérieure du laboratoire) entre les groupes « malades » (biopsie positive) et « non malades » (biopsie négative).

Biopsie	N	Moyenne	DS	Min	Max	Médiane	Q1	Q3
Négative	29	6,2	5,6	1,3	21,2	3,5	2,1	9,0
Positive	40	14,0	7,9	2,1	35,7	12,8	9,9	17,7
P value		<0,001						

En considérant les valeurs des dosages d'IgA anti-tG dans l'ensemble de l'échantillon étudié, on observe chez 36 patients une élévation importante des IgA anti-tG (soit > 10 N), et chez 33 patients un taux d'IgA anti-tG < 10 N (figure 5). Les biopsies confirmaient le diagnostic de maladie cœliaque chez 30 des 36 patients ayant des IgA anti-tG > 10 N, mais chez seulement 10 des 33 patients ayant un dosage d'IgA anti-tG < 10 N. Les calculs de sensibilité, spécificité, VPP et VPN dans cet échantillon de 69 patients, pour ce seuil de 10 N, étaient respectivement de 75,0% (IC95% : 58,8% – 87,3%) ; 79,3% (IC95% : 60,3% – 92,0%) ; 83,3% ; et 69,7%.

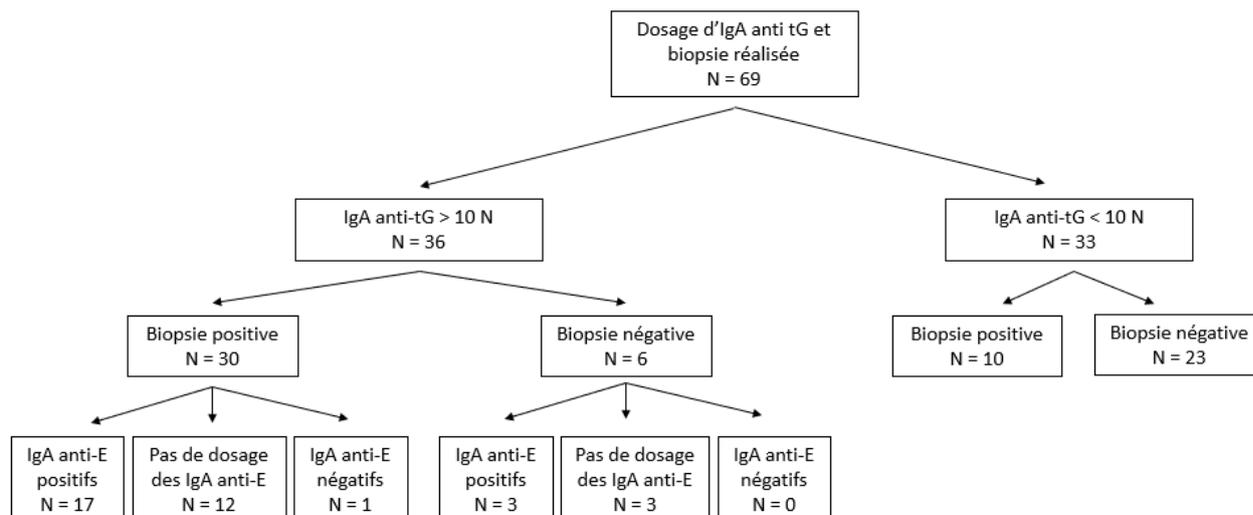


Figure 5 : Diagramme de flux, selon les taux d'anticorps anti-transglutaminase de type IgA.

IgA anti-tG: anticorps anti-transglutaminase de type IgA

IgA anti-E: anticorps anti-endomysium de type IgA

En considérant l'apport de la présence d'IgA anti-endomysium (IgA anti-E) dans le diagnostic de la maladie cœliaque, parmi les 36 patients avec un dosage d'IgA anti-tG supérieur à 10 N, 21 ont également eu une recherche d'IgA anti-E (tableau III, figure 5). Dix-sept d'entre eux avaient des IgA anti-E et une biopsie positifs, 3 des IgA anti-E positifs et une biopsie négative. L'un des patients avait une biopsie positive avec des IgA anti-E négatifs. Aucun patient n'avait à la fois une absence d'IgA anti-E et une biopsie négative. La présence d'IgA anti-E, en plus du dosage des IgA anti-tG > 10 N pour le diagnostic de maladie cœliaque, permet une augmentation de la sensibilité à 94,4%, soit un gain de 19%, et de la valeur prédictive positive à 85%, soit un gain de 1,7%. Cependant, ce résultat ne peut être qu'indicatif en raison du faible effectif de la population dans notre étude.

Tableau III. Dosage des IgA anti-endomysium (IgA anti-E) en fonction des résultats de la biopsie intestinale, chez les patients avec un taux d'IgA anti-tG > 10N.

	Biopsie positive	Biopsie négative
IgA anti-E positifs	17	3
IgA anti-E négatifs	1	0

IgA anti-E: anticorps anti-endomysium de type IgA

IgA anti-tG: anticorps anti-transglutaminase de type IgA

IgA : immunoglobulines A

Le calcul du meilleur seuil estimé en population générale a également été réalisé. Il s'agit du seuil d'IgA anti-tG (en multiple de la limite supérieure de la normale) ayant les meilleurs chiffres de sensibilité et de spécificité. La courbe ROC (figure 6) retrouvait le seuil de 9,2 N comme étant le meilleur seuil, avec une sensibilité de 82,5% (IC95% : 67,2% – 92,7%) ; une spécificité de 75,8% (IC95% : 56,5% – 89,7%) ; une VPP de 82,5% ; et une VPN de 75,8%. L'aire sous la courbe pour ce seuil était de 0,8147.

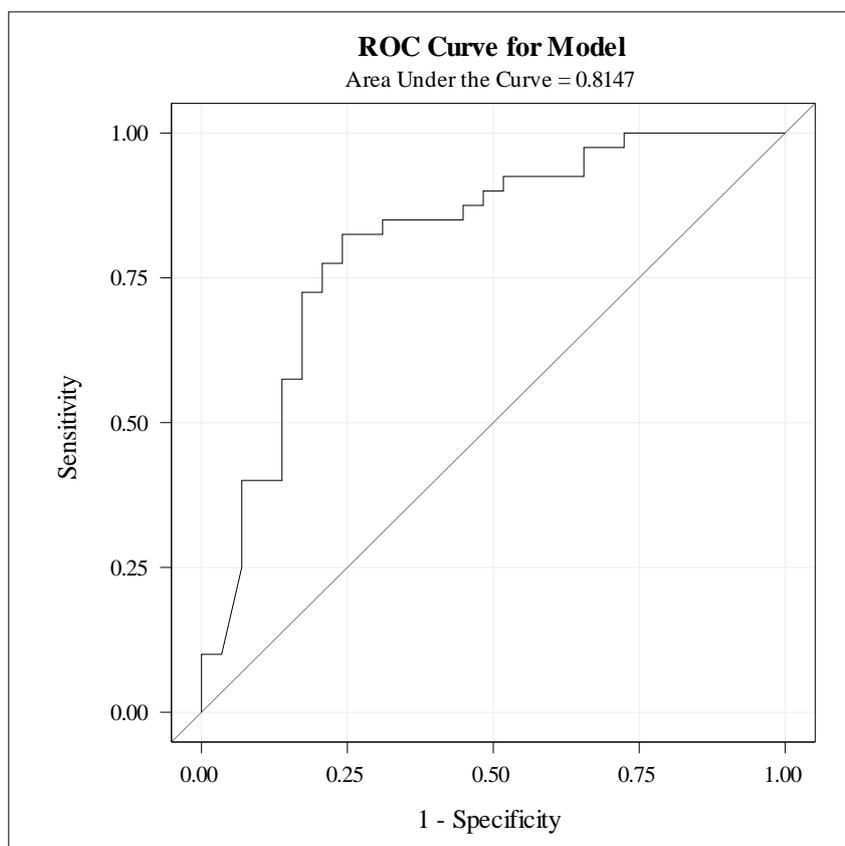


Figure 6 : Courbe ROC, seuil d'anticorps anti-transglutaminase de type IgA à 9,2N.

Dans le groupe des sujets « malades », la mise en place du régime sans gluten a également été étudiée, ainsi que l'évolution des taux d'IgA anti-tG, la présence d'IgA anti-endomysium, la symptomatologie digestive et extra-digestive après la mise en place ou non de ce régime (tableau IV).

Parmi les 40 patients avec une biopsie positive, 30 (75%) ont suivi correctement le régime sans gluten, trois ne le respectaient pas du tout, et deux le respectaient partiellement. Les données étaient manquantes pour 5 d'entre eux.

Vingt-six de ces 40 patients (65%) présentaient des symptômes digestifs ou extra-digestifs au moment du diagnostic. Parmi ces 26 patients, 19 (73%) respectaient correctement leur régime, 2 le respectaient partiellement, et 2 ne le respectaient pas du tout (absence de donnée chez 3 patients). Chez les 19 patients qui respectaient leur régime sans gluten correctement, 15 (79%) voyaient une amélioration de leur symptomatologie, 1 aucune amélioration, et les données étaient manquantes chez les 3 autres patients.

Parmi les 14 patients asymptomatiques au diagnostic (35%), 11 respectaient correctement leur régime sans gluten (79%), 1 ne le respectait pas du tout, et les données étaient manquantes pour les 2 autres.

Les taux d'IgA anti-tG ont été colligés uniquement au moment du diagnostic de maladie cœliaque et 3 ans après le début du régime sans gluten chez 27 patients. Dix-huit patients (67%) avaient un taux d'IgA anti-tG < 3 N. L'un d'entre eux appliquait partiellement son régime sans gluten, tous les autres l'appliquaient correctement (95%). Cinq patients ont gardé des IgA anti-tG entre 3 N et 10 N (4 patients appliquaient correctement le régime sans gluten), et 4 avaient un taux d'IgA anti-tG > 10 N (2 patients n'appliquaient pas du tout le régime sans gluten). La qualité du respect

du régime sans gluten a été recueillie dans les courriers médicaux, selon l'appréciation des médecins qui suivaient l'enfant en consultation. Les 13 autres patients n'avaient pas de dosage d'IgA anti-tG de contrôle, soit parce qu'il n'était pas mentionné dans le dossier, soit parce que le diagnostic de maladie cœliaque datait de moins d'un an et que le dosage n'avait pas encore été contrôlé.

En considérant les IgA anti-E, 8 patients avaient une absence d'IgA anti-E après l'introduction du régime sans gluten, 4 patients gardaient une présence d'IgA anti-E, et les 28 autres patients n'avaient pas de dosage de contrôle dans leur dossier. Les données ont été relevées à 3 ans après la date du diagnostic de la maladie cœliaque.

Tableau IV. Mise en place du régime sans gluten et évolution des symptômes et des dosages d'anticorps chez les 40 patients avec une maladie cœliaque.

Numéro d'inclusion (N = 40)	Symptômes au diagnostic	Régime	Evolution des symptômes	IgA anti-tG	IgA anti-endomysium
1	0	2	2	1,5	1
2	0	2	2	0	NA
3	1	2	NA	2	0
4	0	2	2	0	NA
5	1	2	1	0	NA
6	0	2	2	3,4	0
7	1	0	NA	NA	NA
9	0	2	2	3	1
10	1	2	1	1,26	0
11	1	2	NA	NA	NA
13	1	2	1	16,7	1
14	1	1	1	2,3	1
15	1	2	NA	3,4	0
16	1	1	1	9,5	0
32	1	NA	NA	NA	NA
40	1	2	1	NA	NA
41	1	2	1	NA	NA
42	1	2	1	NA	NA
44	0	2	2	4	NA
47	1	2	1	0	NA
48	1	2	1	0	NA
49	0	0	2	12,8	NA
50	1	2	1	0	NA
51	0	NA	2	NA	NA
53	0	2	2	NA	NA
54	0	2	2	10,7	NA
55	0	2	2	4,2	NA
56	1	2	1	0	0
57	1	2	1	0	NA
58	1	2	0	0	0
59	0	2	2	0	0
60	1	2	1	0	NA
62	0	NA	2	NA	NA
63	1	NA	NA	NA	NA
64	1	0	NA	12,8	NA
65	1	NA	NA	NA	NA
66	1	2	1	NA	NA
67	1	2	1	2,4	NA
68	0	2	2	NA	NA
69	1	2	1	0	NA

Symptômes au diagnostic : 0 : pas de symptôme ; 1 : symptômes ; NA : données manquantes

Régime : 0 : non suivi ; 1 : partiellement suivi ; 2 : correctement suivi ; NA : données manquantes

Evolution des symptômes : 0 : pas d'amélioration ; 1 : amélioration ; 2 : pas de symptôme initialement ; NA : données manquantes

IgA anti-tG : dosage en nombre de fois la normale ; NA : données manquantes

IgA anti-endomysium : 0 : négatif ; 1 : positif

DISCUSSION

I. Résultats principaux de l'étude

Dans notre étude comprenant l'analyse de 69 biopsies intestinales réalisées chez des patients DT1 ayant une suspicion de maladie cœliaque dans un contexte d'élévation du taux d'IgA anti-tG, le diagnostic de maladie cœliaque était confirmé par la biopsie intestinale chez 40 patients. Trente-six de ces patients avaient un dosage d'IgA anti-tG > 10 N, et parmi eux, 30 avaient une maladie cœliaque. Les calculs de sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et valeur prédictive négative pour ce seuil sont respectivement de 75,0% (IC95% : 58,8% – 87,3%) ; 79,3% (IC95% : 60,3% – 92,0%) ; 83,3% ; et 69,7%.

Le meilleur seuil du taux d'IgA anti-tG dans cette population était de 9,2 N, permettant une augmentation de la sensibilité de 7,5%, avec une spécificité et une valeur prédictive positive stables (75,8% et 82,5% respectivement), et une augmentation de la valeur prédictive négative de 6%.

Cependant, l'objectif est de trouver un seuil d'IgA anti-tG avec une spécificité élevée, afin qu'il n'y ait pas de diagnostic de maladie cœliaque par excès, et ne pas imposer un régime sans gluten inutile chez des patients DT1 qui doivent déjà respecter un régime alimentaire strict. Pour le seuil de 10 N, la sensibilité de 75,0% signifie que ce seuil des IgA anti-tG > 10 N, permet, chez les patients DT1, de faire le diagnostic de maladie cœliaque sans biopsie intestinale dans les trois quarts des cas. Par ailleurs, la spécificité de 79,3%, signifie que dans 20% des cas soit un cas sur cinq, ce seuil des IgA anti-tG > 10 N aboutirait au diagnostic de maladie cœliaque, alors que ce

dernier n'est pas confirmé sur la biopsie intestinale. Le diagnostic serait donc fait par excès.

La présence d'IgA anti-endomysium semble apporter une aide dans le diagnostic, avec une augmentation de la sensibilité de 19,4% lorsque l'on évalue le test IgA anti-tG > 10 N associé à la présence d'IgA anti-endomysium. Cependant, notre effectif de patients avec ces deux dosages est faible (N = 21), et ne permet pas de réaliser d'analyse statistique.

II. Forces et limites de l'étude

Les forces de cette étude sont qu'il s'agit d'une étude multicentrique, avec une inclusion dans 13 centres hospitaliers des Hauts-de-France. La période d'inclusion est également longue, sur 21 ans, afin de recruter un maximum de patients éligibles.

Les limites de cette étude sont le faible nombre de patients inclus (69 patients, dont 6 ayant eu deux biopsies) malgré la longue période d'inclusion. Il existe également un risque de biais de sélection, car, en dehors du CHU de Lille où les dossiers des patients DT1 suivis ont tous été étudiés afin de retrouver les patients ayant eu une suspicion de maladie cœliaque, les patients des autres centres hospitaliers ont été inclus après avoir demandé aux médecins de ces hôpitaux de se remémorer les patients qui présentaient les critères d'inclusion. Il existe donc un biais de sélection, car certains patients ont pu être oubliés, et notamment les patients DT1 qui ont eu une suspicion de maladie cœliaque au cours de leur suivi, infirmée ensuite par la biopsie intestinale.

III. Données de la littérature

D'autres études récentes sont consacrées à cette même thématique, deux publiées avant les dernières recommandations ESPGHAN de 2020 (étude roumaine en 2012, étude australienne en 2019) et trois publiées après ces recommandations (études suédoise et néerlandaise en 2020, étude indienne en 2022).

Une étude nationale suédoise, prospective (28), publiée en 2020, a inclus 2035 enfants et adolescents de moins de 18 ans dans 13 centres de pédiatrie, diagnostiqués DT1 entre mai 2005 et décembre 2010 (figure 7). La recherche d'IgA anti-endomysium n'a pas été réalisée. Les patients qui présentaient une maladie cœliaque avant ce diagnostic de DT1 (N=32) ont été exclus. Les autres patients (N=2003) ont fait l'objet d'un dépistage de la maladie cœliaque par des dosages répétés du taux d'IgA anti-tG au diagnostic, puis annuellement au cours du suivi. Ce dosage a été effectué par 2 techniques immuno-enzymatiques différentes, EliA avec une norme supérieure à 10 U/mL, et ELISA, dont la limite supérieure de la normale était de 8 U/mL. Les patients avec un déficit en immunoglobulines A totales ont été exclus (N=2). Un taux d'IgA anti-tG positif a été retrouvé chez 141 patients (> 8 U/mL selon la technique ELISA et > 10 U/mL selon la technique EliA). Vingt-deux patients ont été exclus au cours de l'étude, 21 par refus des familles de réaliser la biopsie, et 1 devant une biopsie non concluante. La biopsie intestinale a été réalisée chez 119 patients, et l'analyse anatomo-pathologique a été faite par un seul investigateur, avec un résultat donné selon la classification de Marsh modifiée. Cent treize patients avaient un diagnostic de maladie cœliaque confirmé histologiquement (présence d'une atrophie villositaire sur l'analyse anatomo-pathologique). L'âge des enfants et adolescents au diagnostic de maladie cœliaque variait de 2 à 17,9 ans, avec un âge moyen de 9,9 ans et un âge médian de

9,1 ans. Le sexe ratio était équivalent, avec 55 filles pour 58 garçons chez les 113 enfants ayant eu un diagnostic de maladie cœliaque après celui du DT1. Dans le sous-groupe des 60 patients ayant un taux d'IgA anti-tG très élevé (>10N), le diagnostic de maladie cœliaque était toujours confirmé histologiquement, c'est à dire qu'aucun faux négatif n'a été rapporté. Il a également été observé dans ce groupe que tous les patients avec un taux d'IgA anti-tG supérieur à 7 fois la limite supérieure de la normale avaient une atrophie villositaire sur la biopsie intestinale. Dans le sous-groupe de patients avec un taux d'IgA anti-tG inférieur à 10 N (N = 59), 53 ont eu une confirmation histologique de la maladie cœliaque.

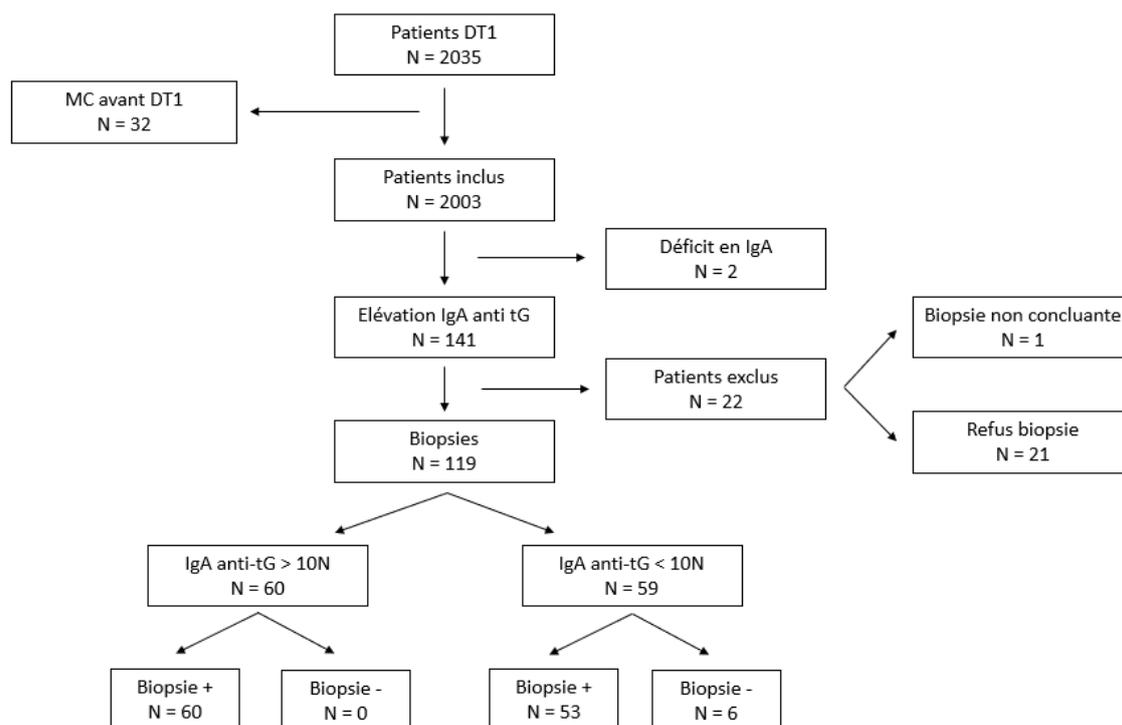


Figure 7 : Diagramme de flux de l'étude suédoise. Référence (28).

En conclusion, les résultats de cette étude indiquent que le diagnostic de maladie cœliaque peut être posé sans la réalisation de la biopsie intestinale chez les enfants et adolescents DT1 qui présentent un taux élevé d'IgA anti-tG, supérieur à 10 N.

Une autre étude, australienne, descriptive, monocentrique, rétrospective, publiée en 2019 (29), avait pour objectif principal de déterminer s'il était justifié d'utiliser le typage HLA pour faire le diagnostic de la maladie cœliaque chez les enfants DT1. L'objectif secondaire était d'évaluer si le dosage des IgA anti-tG pouvait être utilisé pour le diagnostic de maladie cœliaque sans nécessité de confirmation par la biopsie duodénale. Le taux d'IgA anti-endomysium n'a pas été étudié. Cette étude portait sur les patients DT1, inclus entre le 30 juin 1999 et le 30 juin 2017, et âgés de moins de 18 ans au 30 juin 2017, dans l'hôpital Princess Margaret, à Perth, dans l'ouest de l'Australie. Tous ces patients ont été dépistés pour la maladie cœliaque, au diagnostic du DT1 puis tous les 1 à 2 ans, selon les recommandations de 2009 de la Société internationale pour le diabète pédiatrique et de l'adolescence (ISPAD – *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*), par un dosage du taux d'IgA anti-tG et des IgA totales en première intention. Lorsque les taux étaient anormaux (norme supérieure à 10U/mL, norme inférieure à 7U/mL, dosage équivoque entre 7 et 10U/mL), les patients étaient référés aux pédiatres gastroentérologues pour poursuivre les investigations. Le typage HLA était également réalisé chez tous les patients inclus au diagnostic du DT1. Un total de 936 patients étaient éligibles, 450 filles et 486 garçons, avec un âge moyen de 12,5 ans ($\pm 3,9$ ans). Le diagnostic de maladie cœliaque a été confirmé histologiquement chez 66 patients (figure 8), et infirmé chez 33 patients. Le diagnostic était fait dans les 3 premières années de suivi pour 80% des patients. Trente-cinq des soixante-six patients ayant eu une biopsie intestinale positive avaient un taux élevé d'IgA anti-tG (> 128 U/mL, soit > 10 N), et 31 un taux faiblement positif (< 128 U/mL, soit $< 12,8$ N).

Les trente-trois patients chez qui le diagnostic de maladie cœliaque n'avait pas été posé avaient des taux d'IgA anti-tG < 12,8 N. Les taux analysés étaient ceux dosés le plus récemment avant la réalisation de la biopsie duodénale.

Pour ce seuil de 12,8 N, la sensibilité est de 53,0%, la spécificité de 100%, la valeur prédictive positive de 100% et la valeur prédictive négative de 51,6%.

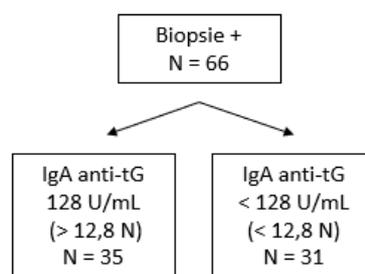


Figure 8 : Diagramme de flux de l'étude australienne. Référence (29)

Cette étude retrouve une élévation importante du taux d'IgA anti-tG > 12,8 N chez tous les patients qui avaient une maladie cœliaque confirmée par la biopsie intestinale (aucun faux positif, spécificité à 100%). Elle propose que le diagnostic de maladie cœliaque chez les enfants DT1 puisse être validé sans réalisation de biopsie intestinale chez les patients présentant une élévation importante du taux d'IgA anti-tG (> 12,8 N).

Une étude roumaine, plus ancienne, prospective, publiée en 2012 (30), portait sur 181 patients DT1 asymptomatiques (figure 9), 91 filles et 90 garçons, avec un âge médian de 10,7 ans (extrêmes : 0,9 à 16 ans). L'âge médian à la découverte du diabète était de 7 ans (extrêmes : 1,6 à 18 ans). Le dosage des IgA anti-tG avait été réalisé par la technique enzymatique ELISA, le seuil de positivité était fixé à 20 U par le fabricant, et la recherche des IgA anti-endomysium par une technique d'immunofluorescence indirecte, avec un seuil de positivité fixé à une dilution de 1/5.

Aucun déficit en IgA totales n'a été identifié. Une augmentation du taux d'IgA anti-tG a été retrouvée chez 28 des 181 patients, avec chez 11 d'entre eux une présence d'IgA anti-endomysium. La biopsie intestinale a été réalisée chez ces 11 patients. Les 7 patients avec un taux d'IgA anti-tG élevé, soit supérieur à 200 U ($> 10 N$, $N < 20 U$), et un dosage d'IgA anti-endomysium positif, présentaient tous une atrophie villositaire à la biopsie intestinale (stade 3a à 3c de la classification de Marsh modifiée). Parmi les 4 autres patients qui, eux, avaient un taux faiblement positif d'IgA anti-tG ($< 200 U$, soit $< 10 N$), 2 avaient des taux d'IgA anti-endomysium positifs et une biopsie intestinale qui retrouvait une atrophie villositaire. Les 2 autres patients avaient des IgA anti-endomysium négatifs et un grade 1 selon la classification de Marsh à la biopsie, c'est-à-dire pas d'atrophie villositaire.

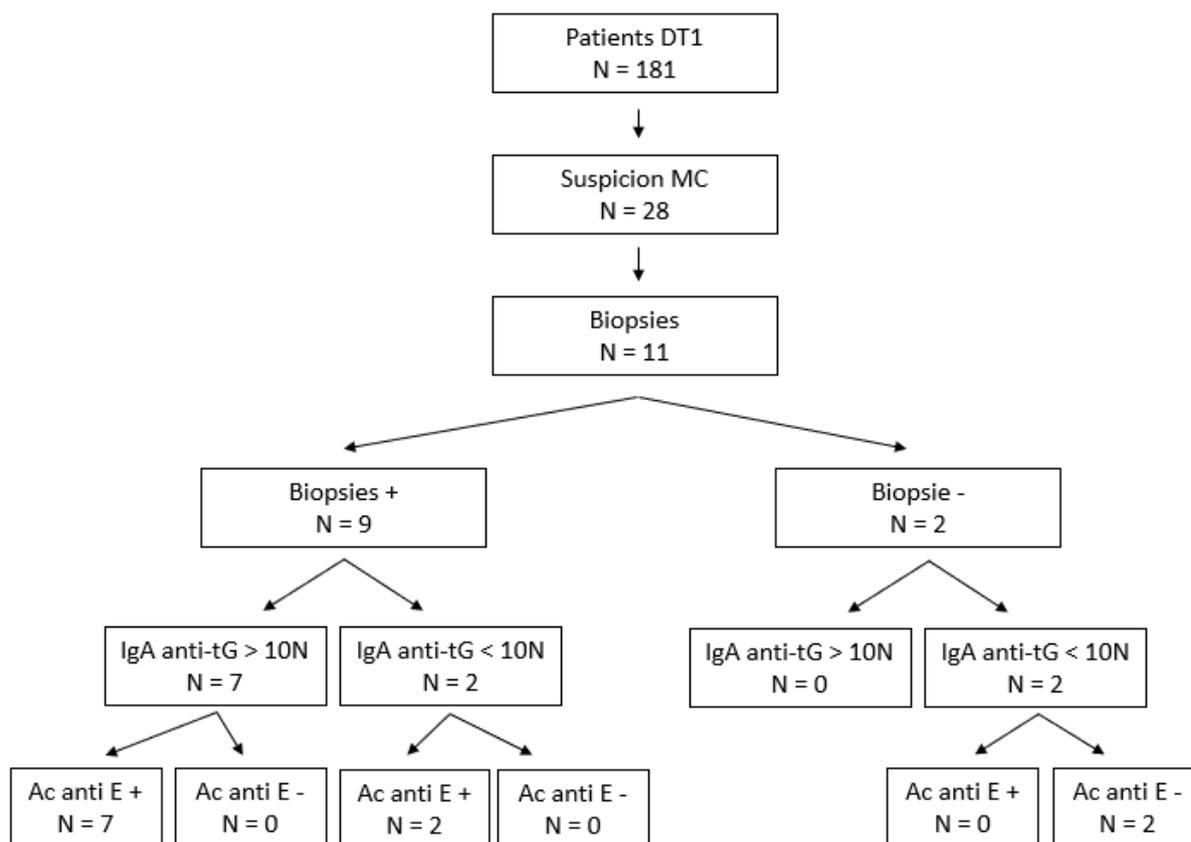


Figure 9 : Diagramme de flux de l'étude roumaine. Référence (30).

En conclusion, le résultat principal de cette étude est que tous les patients asymptomatiques diabétiques de type 1 ayant présenté une élévation importante du taux d'IgA anti-tG (> 200 U, $N < 20$ U) au cours de leur suivi, ont eu un diagnostic de maladie cœliaque confirmé sur la biopsie duodénale. Ces patients avaient également des IgA anti-E positifs. Chez les patients avec un taux faible d'IgA anti-tG (< 10 N), la biopsie reste nécessaire pour faire le diagnostic. Il faut néanmoins souligner le très faible nombre d'enfants DT1 ayant eu un taux élevé d'IgA anti-tG et une biopsie intestinale dans cette étude.

Une autre étude néerlandaise, multicentrique, rétrospective et observationnelle, publiée en 2020 (31), a été consacrée à la recherche de la valeur optimale du taux d'IgA anti-tG, qui permettrait d'éviter la réalisation d'une biopsie intestinale. La recherche d'IgA anti-endomysium était également réalisée, et son apport dans le diagnostic de maladie cœliaque évalué. Cette étude, menée entre 2002 et 2015, incluait des enfants et adolescents diabétiques de type 1, âgés de moins de 19 ans, chez qui une endoscopie oeso-gastro-duodénale avec biopsies duodénales a été réalisée, devant une élévation du taux d'IgA anti-tG supérieure à au moins 3 fois la limite supérieure de la normale (figure 10). Le dépistage de la maladie cœliaque par dosage des anticorps était réalisé tous les 1 à 2 ans, selon les recommandations ISPAD, quelle que soit la symptomatologie. Les patients avec un déficit en IgA totales, la mise en place d'un régime sans gluten avant la réalisation des biopsies, un diagnostic de maladie cœliaque avant celui du DT1, ou un intervalle de plus de 180 jours entre le dosage des IgA anti-tG et la réalisation de la biopsie, étaient exclus.

S'agissant d'une étude menée dans 13 centres, les dosages d'IgA anti-tG ont été réalisés dans des laboratoires différents, avec des normes supérieures différentes. Les résultats ont donc été interprétés en fonction de la limite supérieure de la normale. Toutes les biopsies ont été interprétées par un seul médecin anatomo-pathologiste, avec utilisation de la classification de Marsh modifiée. Le diagnostic de maladie cœliaque était confirmé par un score de Marsh modifié à 2 ou 3 à la biopsie, associé à une sérologie cœliaque positive. Soixante-dix-sept patients ont été inclus initialement, 14 exclus (maladie cœliaque diagnostiquée avant le DT1 pour 5, déficit en immunoglobulines A totales pour 2, délai trop important (plus de 180 jours) entre la sérologie et la biopsie pour 7). L'étude portait donc sur 63 patients, l'intervalle médian entre le dosage des IgA anti-tG et la biopsie était de 59 jours (intervalle de 0 à 178 jours). L'analyse finale portait sur 65 patients, car une seconde endoscopie a été réalisée chez 2 patients. L'âge moyen à l'inclusion (date de réalisation de l'endoscopie) était de 9,7 ans ; 10,5 ans chez les patients asymptomatiques, et 8,2 ans chez les patients symptomatiques, avec une prédominance féminine (39/63, soit 62% dans la population totale). Le diagnostic de maladie cœliaque a été confirmé chez 52 patients, 35 étaient asymptomatiques et 17 symptomatiques. L'analyse par la courbe ROC retrouvait que le meilleur taux d'IgA anti-tG en terme de sensibilité et de spécificité, était de 11 fois la limite supérieure du laboratoire avec une sensibilité à 87%, une spécificité 73%, une valeur prédictive positive (VPP) à 94% et une valeur prédictive négative (VPN) à 53,3%, contre une sensibilité de 96% et 87% et une spécificité de 36% et 64% pour les seuils de 3N et 10N, respectivement. Par ailleurs, le dosage des IgA anti-endomysium n'était négatif que chez 3 patients, pour lesquels la biopsie intestinale infirmait le diagnostic de maladie cœliaque (Marsh 0 ou 1).

Cependant, ce dosage, ajouté à celui des IgA anti-tG, ne permettait pas d'augmenter la valeur prédictive positive en comparaison au dosage des IgA anti-tG seuls. Cinquante pour cent des patients avec des IgA anti-endomysium positifs avaient une biopsie intestinale normale.

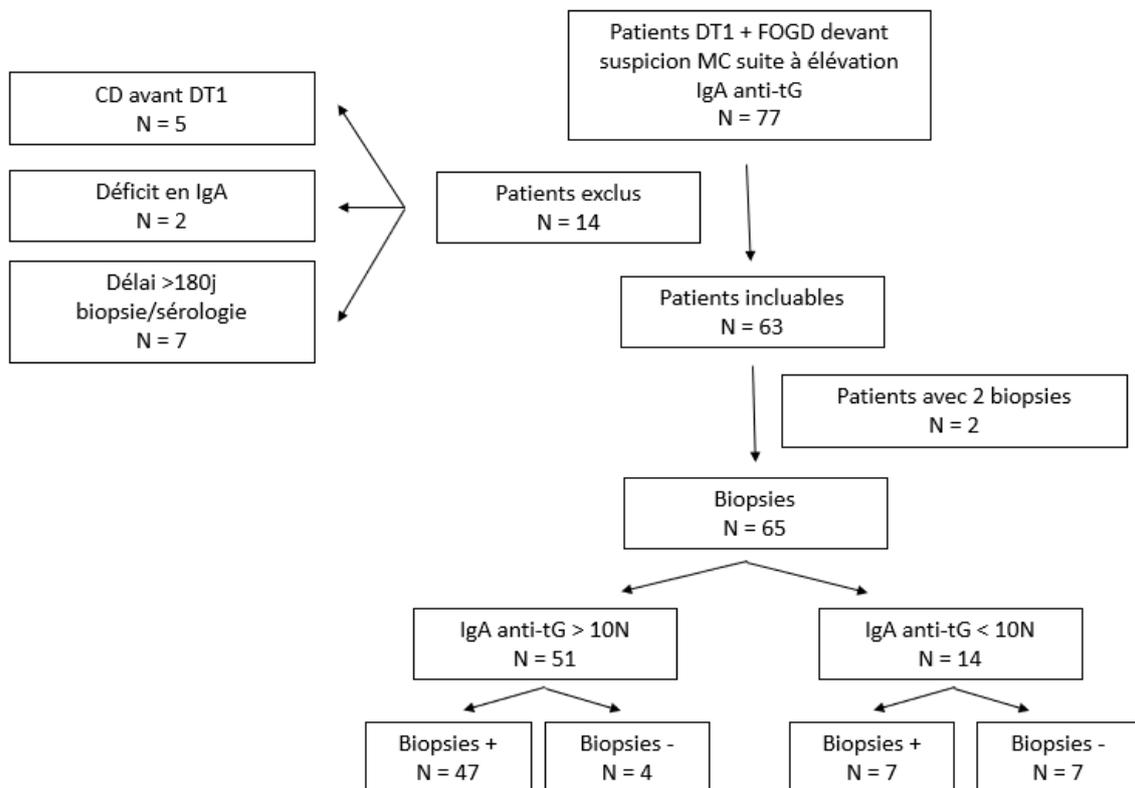


Figure 10 : Diagramme de flux de l'étude néerlandaise. Référence (31).

En conclusion, cette étude montre que, pour le diagnostic de la maladie cœliaque chez les enfants DT1, une augmentation du seuil du taux d'IgA anti-tG de 10 à 11 fois la limite supérieure de la normale, permet de garder une sensibilité identique (87%) et d'augmenter la spécificité de 64 à 73%, donc de diminuer le nombre de faux positifs. L'utilisation des IgA anti-endomysium ne semble pas apporter d'aide dans le diagnostic.

Cette étude propose la modification des critères ESPGHAN chez les patients DT1, par une augmentation du seuil du dosage des IgA anti-tG à 11 N dans cette population particulière.

Une étude indienne (32), rétrospective, monocentrique, publiée très récemment en février 2022, avait pour objectif principal d'évaluer la prévalence de la maladie cœliaque chez les enfants et adolescents DT1, suite aux résultats variables des précédentes études, et discordants par rapport aux études européennes notamment. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer les profils démographiques et cliniques de ces patients, et leur suivi à long terme. Le dosage des IgA anti-endomysium n'a pas été étudié. Cette étude incluait les patients âgés de moins de 18 ans diagnostiqués DT1 entre 2009 et 2020 (N = 583, figure 11), ayant eu au cours de leur suivi au moins une sérologie cœliaque (N = 398, 208 garçons, 190 filles). La sérologie cœliaque correspondait au dosage des IgA anti-tG par technique ELISA, avec une norme supérieure du laboratoire à 12 UA/mL. La maladie cœliaque était suspectée en cas d'élévation du taux d'IgA anti-tG > 3N, et devait être confirmée par la réalisation d'une biopsie intestinale. Le diagnostic était posé en cas de présence d'une atrophie villositaire classée stade 2 ou 3 selon la classification de Marsh modifiée. Soixante-six patients ont été suspectés de maladie cœliaque en raison d'un taux d'IgA anti-tG positif. La biopsie intestinale a été réalisée chez 51 de ces patients, avec confirmation de la maladie cœliaque chez 22 d'entre eux (9 garçons, 13 filles, stade 3a pour 11, 3b pour 9 et 3c pour 2), soit une prévalence de 5,5% dans cette population. Trente-six patients avaient un taux élevé d'IgA anti-tG > 100 UA/mL (soit > 8,3 N), la biopsie intestinale était positive chez 20 d'entre eux, négative chez les 16 autres. Les 15 autres patients avaient un taux d'IgA anti-tG moins élevé, entre 3 N et 8,3 N, et seuls 2 avaient une biopsie intestinale positive.

Les valeurs de sensibilité, spécificité, VPP et VPN calculées pour ce seuil de 8,3 N étaient respectivement de 90,9% ; 44,8% ; 55,5% ; et 86,7%.

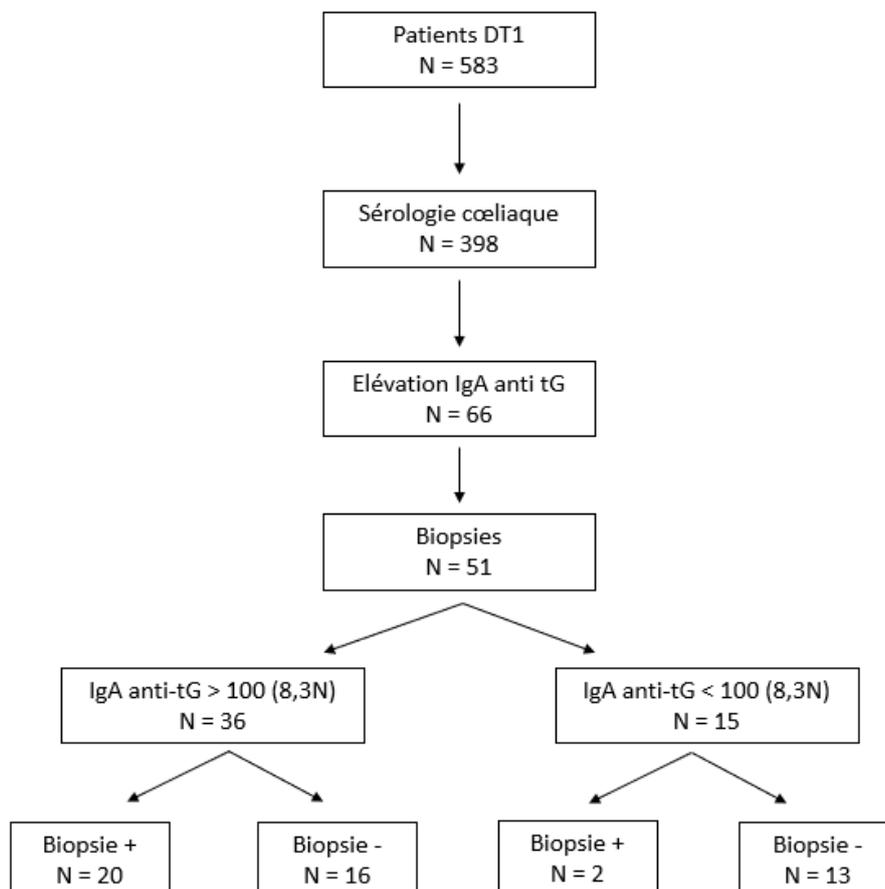


Figure 11 : Diagramme de flux de l'étude indienne. Référence (32)

En conclusion, cette étude retrouve une prévalence de la maladie cœliaque chez les enfants et adolescents DT1 comparable dans les populations indienne et européenne. Par ailleurs, le seuil d'IgA anti-tG fixé à 8,3 N retrouve une sensibilité élevée à 90,9%, mais une spécificité basse à 44,8%, ce qui correspond à un nombre de faux positifs élevé (plus de 50%). Ce seuil ne peut donc pas être utilisé pour le diagnostic de maladie cœliaque.

Lorsqu'on met en commun l'ensemble des données des études roumaine, suédoise et néerlandaise, la population inclut alors 195 patients DT1 ayant réalisé une biopsie intestinale pour une suspicion de maladie cœliaque par élévation du taux d'IgA anti-tG. Les données des études indienne et australienne ne peuvent être ajoutées, car les seuils d'IgA anti-tG sont différents de 10 N dans ces études (respectivement 8,3 N et 12,8 N). La biopsie intestinale a confirmé la présence d'une atrophie villositaire chez 176 d'entre eux, dont 114 présentaient une élévation importante du taux d'IgA anti-tG (> 10 N), alors que le diagnostic a été infirmé chez les 19 autres patients. Les valeurs de sensibilité et de spécificité calculées sur cette population sont respectivement de 64,8% et de 78,9%, avec une VPP à 96,6% et une VPN à 19,5% (tableau V).

Si l'on ajoute les données de la présente étude, les paramètres sont relativement superposables (sensibilité à 66,7%, spécificité à 79,2%, VPP à 93,5% et VPN à 34,5%).

Tableau V. Tableau récapitulatif des études roumaine, suédoise, néerlandaise et de la présente étude.

	Etude Roumaine, N = 11 (30)	Etude Suédoise, N = 119 (28)	Etude Néerlandaise, N = 65 (31)	Etude actuelle (N = 69)	TOTAL (sans l'étude actuelle)	TOTAL (avec l'étude actuelle)
Biopsies	11	119	65	69	195	264
Ac > 10N, biopsie +	7	60	47	30	114	144
Ac > 10N, biopsie -	0	0	4	6	4	10
Ac < 10N, biopsie +	2	53	7	10	62	72
Ac < 10N, biopsie -	2	6	7	23	15	38
Se	77.7%	53.0%	87.0%	75.0%	64.8%	66.7%
Sp	100%	100%	64.0%	79.3%	78.9%	79.2%
VPP	100%	100%	92.2%	83.3%	96.6%	93.5%
VPN	50.0%	10.0%	50.0%	69.7%	19.5%	34.5%

La recherche des IgA anti-endomysium a été étudiée uniquement dans les publications roumaine (11 patients) et néerlandaise (65 patients). Dans l'étude roumaine, les 9 patients avec des IgA anti-E positifs avaient une biopsie positive également (7 avaient des IgA anti-tG > 10 N et les 2 autres des IgA anti-tG < 10 N), alors que les 2 patients avec des IgA anti-E négatifs (et des IgA anti-tG < 10 N) avaient une biopsie négative. Aucun patient n'avait des IgA anti-E négatifs et des IgA anti-tG positifs. Dans l'étude néerlandaise, les 3 patients avec des IgA anti-E négatifs avaient une biopsie négative (stade 0 ou 1 selon la classification de Marsh modifiée). Cependant, il n'était pas mentionné quel était le dosage des IgA anti-tG chez ces patients, on ne peut donc pas mettre ces résultats en commun avec l'étude actuelle et l'étude roumaine.

Lorsque l'on met en commun les données de l'étude actuelle et de l'étude roumaine concernant les patients avec un taux d'IgA anti-tG > 10 N ayant eu un dosage des IgA anti-E, un total de 28 patients sont incluables (tableau VI). Vingt-quatre patients avaient des IgA anti-E positifs avec une biopsie positive, un seul avait une biopsie positive avec des IgA anti-E négatifs. Trois patients avaient des IgA anti-E positifs et une biopsie négative. Aucun de ces patients n'avait des IgA anti-E et une biopsie tous deux négatifs.

Dans cette sous population, l'apport des IgA anti-E en plus d'un taux d'IgA anti-tG > 10 N, permet d'avoir une sensibilité calculée à 96,0%, et une VPP à 88,9%.

Tableau VI. Dosage des IgA anti-endomysium (IgA anti-E) en fonction des résultats de la biopsie intestinale, chez les patients avec un taux d'IgA anti-tG > 10N. Etude roumaine et présente étude.

	Biopsie positive	Biopsie négative
IgA anti-E positifs	24	3
IgA anti-E négatifs	1	0

IgA anti-E: anticorps anti-endomysium de type IgA

IgA anti-tG: anticorps anti-transglutaminase de type IgA

IgA : immunoglobulines A

Lorsque l'on compare notre étude aux autres études retrouvées dans la littérature (tableau VI), il existe une différence significative uniquement avec l'étude suédoise, lorsque l'on compare les sensibilités (75% pour notre étude, 53,1% dans l'étude suédoise, $p < 0,05$). Pour les spécificités et les sensibilités des autres études, il n'existe pas de différence significative.

Si l'on considère les chiffres de l'étude totale, soit les patients des 3 études suédoise, roumaine et néerlandaise regroupés, il n'existe pas de différence significative lorsque l'on compare les sensibilités et spécificités avec notre étude.

Ces résultats montrent que la présente étude confirme les résultats retrouvés dans les études préalablement réalisées.

Tableau VII. Tableaux comparatifs des sensibilités et spécificités des différentes études et de l'étude globale par rapport aux résultats de la présente étude.

	Etude actuelle	Etude Roumaine	P value
Sensibilité	75.0%	77.8%	1.00
Spécificité	79.3%	100%	1.00

	Etude actuelle	Etude Suédoise	P value
Sensibilité	75.0%	53.1%	0.02
Spécificité	79.3%	100%	0.56

	Etude actuelle	Etude Néerlandaise	P value
Sensibilité	75.0%	87.0%	0.13
Spécificité	79.3%	63.6%	0.42

	Etude actuelle	Etude Totale	P value
Sensibilité	75.0%	64.8%	0.22
Spécificité	79.3%	79.0%	1.00

CONCLUSION

Notre étude montre que le dosage des IgA anti-tG avec un seuil de positivité à 10 N pour le diagnostic de la maladie cœliaque chez les enfants et adolescents DT1, qu'ils soient symptomatiques ou non, a des paramètres de sensibilité et de spécificité de 75,0% et de 79,3% dans la population étudiée. Ces résultats sont comparables aux précédentes études réalisées concernant cette même problématique.

Ce résultat de sensibilité signifie que l'utilisation des IgA anti-tG > 10 N seuls pour le diagnostic de maladie cœliaque permettrait de le faire avec succès sans biopsie intestinale chez les trois quarts des patients avec un taux > 10 N. Cela permettrait donc d'éviter 75,0% des endoscopies oeso-gastro-duodénales, et tous les risques inhérents à ce geste et à l'anesthésie générale nécessaire dans la très grande majorité des cas. Cependant, la spécificité à 79,3% signifie que 20% des patients, soit 1/5, seraient diagnostiqués comme porteur d'une maladie cœliaque par excès, et cela leur imposerait donc le suivi d'un régime sans gluten inutile à vie, alors que ces patients doivent déjà suivre un régime alimentaire strict dans le cadre du DT1.

Selon cette présente étude, le diagnostic de maladie cœliaque chez les enfants DT1 ne peut pas être réalisé avec le dosage des IgA anti-tG seuls, car cela entraînerait une proportion trop importante de patients diagnostiqués par excès, bien qu'il permettrait une diminution du nombre d'endoscopies. La biopsie intestinale doit donc rester systématique pour confirmer le diagnostic de maladie cœliaque chez les enfants DT1, quel que soit le taux d'IgA anti-tG, en l'absence de dosage d'IgA anti-endomysium.

Le calcul du meilleur seuil estimé retrouve, avec la réalisation de la courbe ROC, le seuil de 9,2 N, avec une sensibilité à 82,5% et une spécificité à 75,8%. Ce seuil permet une amélioration de la sensibilité, mais pas de la spécificité. Il ne peut donc pas non plus être utilisé pour le diagnostic de maladie cœliaque sans confirmation par une biopsie intestinale.

Les critères ESPGHAN de 2020 intègrent, en plus des IgA anti-tG > 10 N, le dosage des IgA anti-endomysium pour le diagnostic de maladie cœliaque sans biopsie intestinale. Dans notre étude, l'apport des IgA anti-endomysium permet d'améliorer la sensibilité à 94,4% et de diminuer le nombre de faux positifs, mais l'effectif étudié est trop faible (21 patients) pour pouvoir conclure. De même, parmi les autres études qui se sont intéressées au même sujet, seules deux études ont étudié le taux d'IgA anti-endomysium, avec des effectifs également trop faibles pour conclure sur leur intérêt dans le diagnostic de maladie cœliaque chez les enfants DT1.

En conclusion, chez les enfants DT1 ayant une suspicion de maladie cœliaque dans un contexte d'élévation du taux d'IgA anti-tG mis en évidence au cours du suivi régulier du diabète, la biopsie intestinale reste indispensable pour confirmer le diagnostic de maladie cœliaque. Un dosage des IgA anti-tG > 10 N isolé ne permet pas de confirmer le diagnostic de maladie cœliaque, car il entraînerait un nombre de diagnostics par excès trop important. L'association du taux d'IgA anti-tG > 10 N et des IgA anti-endomysium positifs, correspondant aux dernières recommandations ESPGHAN, a été évaluée sur un effectif trop faible dans cette étude, de même que dans les autres études de la littérature qui se sont intéressées au même sujet. Il est donc impossible de conclure sur l'applicabilité des critères ESPGHAN chez les enfants DT1.

D'autres études sont à mener sur un plus grand nombre de patients, afin d'étudier si cette association IgA anti-tG > 10 N et IgA anti-E positifs pourrait être utilisée pour le diagnostic de maladie cœliaque chez les enfants et adolescents DT1. Cette association permettrait potentiellement d'améliorer la spécificité, et pourrait donc éviter des endoscopies tout en limitant les diagnostics de maladie cœliaque par excès.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I. Comparaison des caractéristiques de base des patients	31
Tableau II. Comparaison des taux d'IgA anti-tG (nombre de fois la limite supérieure du laboratoire) entre les groupes « malades » (biopsie positive) et « non malades » (biopsie négative)	32
Tableau III. Dosage des IgA anti-endomysium (IgA anti-E) en fonction des résultats de la biopsie intestinale, chez les patients avec un taux d'IgA anti-tG > 10 N.....	34
Tableau IV. Mise en place du régime sans gluten et évolution des symptômes et des dosages d'anticorps chez les 40 patients avec une maladie cœliaque.	37
Tableau V. Tableau récapitulatif des études roumaine, suédoise, néerlandaise et de la présente étude.....	51
Tableau VI. Dosage des IgA anti-endomysium (IgA anti-E) en fonction des résultats de la biopsie intestinale, chez les patients avec un taux d'IgA anti-tG > 10 N. Etude roumaine et présente étude.....	52
Tableau VII. Tableaux comparatifs des sensibilités et spécificités des différentes études et de l'étude globale par rapport aux résultats de la présente étude.....	53

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Description de la cascade d'évènements suite à l'ingestion de gluten aboutissant à la production de cytokines pro-inflammatoires responsables des lésions épithéliales et de l'atrophie villositaire. Implication des molécules HLA DQ2 et DQ8. Référence (3)	14
Figure 2 : Principaux déclencheurs et cofacteurs de la maladie cœliaque. Référence (5).....	15
Figure 3 : Différents aspects histologiques de la maladie cœliaque selon la classification de Marsh. Référence (8).	19
Figure 4 : Diagramme de flux de la présente étude	29
Figure 5 : Diagramme de flux, selon les taux d'anticorps anti-transglutaminase de type IgA	33
Figure 6 : Courbe ROC, seuil d'anticorps anti-transglutaminase de type IgA à 9,2 N	34
Figure 7 : Diagramme de flux de l'étude suédoise. Référence (28).....	42
Figure 8 : Diagramme de flux de l'étude australienne. Référence (29).....	44
Figure 9 : Diagramme de flux de l'étude roumaine. Référence (30)	45
Figure 10 : Diagramme de flux de l'étude néerlandaise. Référence (31).....	48
Figure 11 : Diagramme de flux de l'étude indienne. Référence (32).....	50

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Green PHR, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1731 - 1743.
2. Di Sabatino A, Vanoli A, Giuffrida P, *et al.* The function of tissue transglutaminase in celiac disease. *Autoimmun Rev* 2012; 11: 746 - 753.
3. Sollid LM. The roles of MHC class II genes and post-translational modification in celiac disease. *Immunogenetics* 2017; 69: 605 - 616.
4. Sollid LM, Iversen R, Steinsbø Ø, *et al.* Small bowel, celiac disease and adaptive immunity. *Dig Dis* 2015; 33: 115 - 121.
5. Verdu EF, Schuppan D. Co-factors, microbes, and immunogenetics in celiac disease to guide novel approaches for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2021; 161: 1395 - 1411.
6. Lebwohl B, Rubio-Tapia A. Epidemiology, presentation, and diagnosis of celiac disease. *Gastroenterology* 2021; 160: 63 - 75.
7. Mollazadegan K, Sanders DS, Ludvigsson J, *et al.* Long-term coeliac disease influences risk of death in patients with type 1 diabetes. *J Intern Med* 2013; 274: 273 - 280.
8. Villanacci V, Vanoli A, Leoncini G, *et al.* Celiac disease: histology-differential diagnosis-complications. A practical approach. *Pathologica* 2020; 112: 186 - 196.
9. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, *et al.* European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United Eur Gastroenterol J* 2019; 7: 583 - 613.
10. Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, *et al.* Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1217 - 1225.
11. Ravikumara M, Tuthill DP, Jenkins HR. The changing clinical presentation of coeliac disease. *Arch Dis Child* 2006; 91: 969 - 971.

12. Rampertab SD, Pooran N, Brar P, *et al.* Trends in the presentation of celiac disease. *Am J Med* 2006; 119: 355.e9 - 355.e14.
13. Bishop J, Ravikumara M. Coeliac disease in childhood: An overview. *J Paediatr Child Health* 2020; 56: 1685 - 1693.
14. Vajravelu ME, Keren R, Weber DR, *et al.* Incidence and risk of celiac disease after type 1 diabetes: A population-based cohort study using the health improvement network database. *Pediatr Diabetes* 2018; 19: 1422 - 1428.
15. Mahmud FH, Elbarbary NS, Fröhlich-Reiterer E, *et al.* ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes. *Paediatr Diabetes* 2018; 19 Suppl 27: 275 - 286.
16. Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, *et al.* Screening for celiac disease in type 1 diabetes: A systematic review. *Pediatrics* 2015; 136: e170 - 176.
17. Bao F, Bhagat G. Histopathology of celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 2012; 22: 679 - 694.
18. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, *et al.* Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 1 - 19.
19. Marsh MN. Grains of truth: evolutionary changes in small intestinal mucosa in response to environmental antigen challenge. *Gut* 1990; 31: 111 - 114.
20. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1185 - 1194.
21. McNeish AS, Harms HK, Rey J, *et al.* The diagnosis of coeliac disease. A commentary on the current practices of members of the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGAN). *Arch Dis Child* 1979; 54: 783 - 786.

22. Guandalini S, Ventura A, Ansaldi N, *et al.* Diagnosis of coeliac disease: time for a change? *Arch Dis Child* 1989; 64: 1320 - 1325.
23. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child* 1990; 65: 909 - 911.
24. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, *et al.* European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 136 - 160.
25. Werkstetter KJ, Korponay-Szabó IR, Popp A, *et al.* Accuracy in diagnosis of celiac disease without biopsies in clinical practice. *Gastroenterology* 2017; 153: 924 - 935.
26. Wolf J, Petroff D, Richter T, *et al.* Validation of antibody-based strategies for diagnosis of pediatric celiac disease without biopsy. *Gastroenterology* 2017; 153: 410 - 419.e17.
27. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, *et al.* European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020; 70: 141 - 156.
28. Cerqueiro Bybrant M, Udén E, Frederiksen F, *et al.* Celiac disease can be predicted by high levels of tissue transglutaminase antibodies in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2021; 22: 417 - 424.
29. Joshi KK, Haynes A, Davis EA, *et al.* Role of HLA-DQ typing and anti-tissue transglutaminase antibody titers in diagnosing celiac disease without duodenal biopsy in type 1 diabetes: A study of the population-based pediatric type 1 diabetes cohort of Western Australia. *Pediatr Diabetes* 2019; 20: 567 - 573.
30. Popp A, Miha M, Munteanu M, *et al.* Prospective antibody case finding of coeliac disease in type-1 diabetes children: need of biopsy revisited. *Acta Paediatr* 2013; 102: e102 - e106.

31. Wessels M, Velthuis A, van Lochem E, *et al.* Raising the cut-off level of anti-tissue transglutaminase antibodies to detect celiac disease reduces the number of small bowel biopsies in children with type 1 diabetes: A retrospective study. *J Pediatr* 2020; 223: 87 - 92. e1.
32. Sharma L, Sudhanshu S, Bhatia V, *et al.* Prevalence and epidemiological profile of celiac disease in children with type 1 diabetes mellitus: Experience from a tertiary care center of India. *Pediatr Diabetes*. 2022; 23: 5 - 9.

ANNEXES

Annexe 1 : Note d'information aux patients

NOTE D'INFORMATION D'UNE RECHERCHE N'IMPLIQUANT PAS LA PERSONNE HUMAINE

« MODALITES DIAGNOSTIQUES DE LA MALADIE COELIAQUE CHEZ LES ENFANTS DIABETIQUES DE TYPE 1 »

Pr Dominique TURCK – Clémence SAINGIER (interne de pédiatrie)

Nom du patient:.....

Prénom du patient: (Ou étiquette du patient)

Date de naissance:.....

Cette note d'information a pour objectif de vous expliquer le but de cette étude afin que vous puissiez décider d'y participer ou non. Votre participation à cette étude doit être entièrement volontaire. Prenez le temps de lire cette note d'information et n'hésitez pas à poser des questions à votre médecin pour avoir des renseignements complémentaires.

I. Le but de la recherche

Dans le cadre du travail de thèse de doctorat en médecine de Clémence Saingier, interne de pédiatrie au CHU de Lille, cette recherche porte sur les modalités diagnostiques de la maladie cœliaque chez les enfants diabétiques de type 1, avec pour objectif d'évaluer s'il est possible de poser le diagnostic de maladie cœliaque sur des critères biologiques uniquement, c'est-à-dire une prise de sang, sans réaliser de biopsie intestinale *via* une endoscopie œsogastroduodénale. Pour ce faire, nous étudions les dossiers des enfants ayant eu un diagnostic de diabète de type 1, puis une suspicion ou un diagnostic de maladie cœliaque au cours du suivi. Dans leur dossier, nous relevons les bilans biologiques (taux d'anticorps anti-transglutaminase de type IgA et anti-endomysium de type IgA), ainsi que les résultats des biopsies intestinales. Ces résultats seront analysés, afin d'évaluer si les enfants qui ont des résultats de biopsies intestinales en faveur d'une maladie cœliaque, ont également des taux d'anticorps très élevés dans le sang qui permettraient d'éviter, au moins chez certains d'entre eux, la réalisation systématique de biopsies intestinales dans l'avenir.

II. Quelles données sont recueillies, pourquoi et comment ?

Vous êtes sollicité(e) en raison de votre consultation ou hospitalisation en pédiatrie entre le 1^{er} janvier 2001 et le 1^{er} février 2022. Cette recherche portera sur l'analyse de données et d'échantillons biologiques recueillis sur une période de 36 mois à partir de la date à laquelle vous avez été hospitalisé(e) et pris(e) en charge pour une suspicion de maladie cœliaque. Le recueil de données se fera à partir des informations présentes dans votre dossier médical informatique ou papier du CHU de Lille (Hôpital Jeanne de Flandre).

Les données nécessaires pour la conduite de la recherche comprennent notamment : âge, sexe, date de diagnostic du diabète de type 1, taux d'IgA anti-transglutaminase et d'IgA anti-endomysium au diagnostic et au cours du suivi, date et résultat des biopsies intestinales (ayant confirmé ou non le diagnostic de maladie cœliaque), symptômes digestifs ou extra-digestifs avant et après le diagnostic, mise en place ou non d'un régime sans gluten, typage HLA et présence ou non d'une autre maladie auto-immune que le diabète de type 1 et la maladie coeliaque.

III. Confidentialité des données

Les données médicales recueillies dans le cadre de cette étude seront traitées par le CHU de Lille, représenté par son représentant légal en exercice, en tant que responsable de traitement, sur le fondement de l'intérêt public. Les données vous concernant seront pseudonymisées, c'est-à-dire identifiées par un numéro de code et par vos initiales. Elles seront ensuite transmises aux investigateurs de la recherche et aux coordinateurs.

La base de donnée ainsi créée sera conservée pendant la durée de réalisation de l'étude et jusqu'à deux ans après la dernière publication des résultats de l'étude. Puis, la base de données sera archivée pendant la durée légale autorisée. Passé ce délai, la base de données ainsi que tous les documents relatifs à la recherche seront définitivement détruits.

Conformément à la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 et au règlement (UE) 2016/679 du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, vous disposez à leur égard d'un droit d'accès, de rectification, d'effacement, de limitation du traitement et du droit de vous opposer au traitement.

Si vous souhaitez exercer vos droits et obtenir communication des informations vous concernant, veuillez-vous adresser au délégué à la protection des données du Groupement Hospitalier Territorial Lille Métropole Flandres Intérieur à l'adresse suivante : dpo@chru-lille.fr.

Si vous considérez que vos droits n'ont pas été respectés, vous avez également la possibilité de saisir la Commission Nationale de l'Informatique des Libertés (CNIL) directement via son site internet : www.cnil.fr.

Vous pouvez accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du Code de la Santé Publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

IV. Acceptation et interruption de votre participation

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche. Dans le cas où vous répondriez par la positive, vous disposez de la possibilité d'interrompre votre participation à tout moment sans aucun préjudice et sans engager votre responsabilité. Cela n'affectera évidemment pas votre prise en charge médicale.

En l'absence d'opposition / refus de votre part dans un délai de 3 semaines après réception de la présente note nous considérerons que vous acceptez de participer à cette recherche

V. Comment cette recherche est-elle encadrée ?

Le responsable de la recherche a pris toutes les mesures pour mener cette recherche conformément à la loi française, aux dispositions de la Loi Informatique et Liberté applicables aux recherches n'impliquant pas la personne humaine (CNIL loi 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée), et à la

réglementation européenne (Règlement européen ° 2016/679 relatif à la protection des données - RGPD).

Fait à :..... Le :.....

Signature du responsable de la recherche:



En cas d'opposition, merci de renvoyer le cadre suivant à l'adresse postale : Secrétariat du Pr TURCK, Service de Gastro-entérologie et Nutrition Pédiatrique, Hôpital Jeanne de Flandre, CHRU de Lille, ou à l'adresse mail suivante : clemence.saingier.etu@univ-lille.fr

CADRE RESERVE AU RECUEIL DE L'OPPOSITION

NOM/Prénom du patient :

Je m'oppose à l'utilisation de mes données dans le cadre de cette recherche « MODALITES DIAGNOSTIQUES DE LA MALADIE COELIAQUE CHEZ LES ENFANTS DIABETIQUES DE TYPE 1 ». Professeur Dominique TURCK, Clémence SAINGIER, interne de pédiatrie

- Oui**
- Non**

Signature (Précédée de la mention : Lu, compris et approuvé) :

Annexe 2 : Accord de la CNIL



DIRECTION GENERALE

DEPARTEMENT DES RESSOURCES NUMERIQUES

N/Réf : DEC21-361

Philippe LECA
Directeur
Délégation du Système
d'Information

Guillaume DERAEDT
Data Protection Officer

Secrétariat
Tél. 03.20.44.44.26
Fax : 03.20.44.58.59

Attestation de déclaration d'un traitement informatique

Je soussigné, Monsieur Guillaume DERAEDT, en qualité de Data Protection Officer (Délégué à la Protection des Données) du GHT Lille métropole Flandre intérieure atteste que le fichier de traitement ayant pour finalité : **Modalités diagnostiques de la maladie cœliaque chez les enfants et adolescents ayant un diabète de type 1** mis en œuvre en 2021, a bien été déclaré par Clémence Saingier.

La déclaration est intégrée dans le registre de déclaration normale du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille.

Attestation réalisée pour valoir ce que de droit.

Fait à LILLE, le **06/01/2022**



Toute correspondance devra être adressée à :
CHRU de Lille
Département Ressources Numériques
ex Clinique Fontan - 2^{ème} étage – rue du Professeur Laguesse
59037 LILLE Cedex

Annexe 3 : Accord du Comité d'Ethique du GFHGNP



Groupe Francophone d'Hépatologie - Gastroentérologie et Nutrition Pédiatrique

Membres du comité d'éthique

Présidente

Dr Camille Jung
Service de pédiatrie, Centre de Nutrition-
Croissance-CHC Créteil, 40 Avenue de Vendun,
94000 Créteil
Camille.jung@chicreteil.fr

Membres du comité d'éthique

Dr Stéphanie Coopman
Stephanie.COOPMAN@chru-lille.fr

Dr Alexandre Fabre
Alexandre.fabre@ap-hm.fr

Dr Muriel Girard
Muriel.girard@aphp.fr

Dr Julie Lemale
Julie.lemale@aphp.fr

COMITE D'ETHIQUE Du GFHGNP

Numéro d'avis: 2022-040

A Paris, le 10/04/2022

Chère Collègue,

Nous vous remercions d'avoir soumis au Comité d'Ethique votre protocole intitulé «**Critères diagnostiques de la maladie cœliaque chez les enfants et adolescents diabétiques de type 1**», dont l'investigateur principal est le Pr Dominique Turck pour avis consultatif.

Après en avoir débattu, le comité d'éthique a émis un avis favorable à votre dossier.

En vous souhaitant bonne réception de la présente, veuillez agréer, cher Collègue, nos plus cordiales salutations.

Dr JUNG Camille

G.F.H.G.N.P.

Groupe Francophone d'Hépatologie-Gastroentérologie et Nutrition Pédiatriques

330 Avenue de Grande Bretagne, TSA 70034, Toulouse Cedex 9

Association Loi 1901 - site internet : www.gfhgnp.org

AUTEUR : Nom : SAINGIER Prénom : Clémence

Date de soutenance : 30 Juin 2022

Titre de la thèse : Critères diagnostiques de la maladie cœliaque chez les enfants et adolescents ayant un diabète de type 1.

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : Médecine

DES + FST/option : Pédiatrie

Mots-clés : maladie cœliaque, diabète de type 1, anticorps anti-transglutaminase de type IgA, biopsie intestinale

Résumé :

Introduction : La maladie cœliaque est une maladie auto-immune, dont le diagnostic repose sur une association de critères cliniques, biologiques et anatomo-pathologiques. Les recommandations ESPGHAN de 2020 stipulent que ce diagnostic peut être fait sans biopsie intestinale chez les patients, qu'ils soient symptomatiques ou non, ayant un taux d'IgA anti-tG > 10 N et des IgA anti-endomysium positifs. Ces critères ne sont pas validés chez les enfants DT1. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer si, chez les patients DT1, la présence d'un taux d'IgA anti-tG > 10 N confirme systématiquement le diagnostic de maladie cœliaque, et donc évite la réalisation d'une biopsie intestinale.

Patients et Méthodes : Il s'agit d'une étude de cohorte multicentrique, rétrospective, réalisée dans 13 Centres Hospitaliers des Hauts-de-France et de Normandie. Les enfants suivis pour un DT1, de janvier 2001 à janvier 2022, ayant eu une suspicion de maladie cœliaque au cours de leur suivi sur élévation du taux d'IgA anti-tG, avec réalisation de la biopsie intestinale pour confirmer ou infirmer le diagnostic, ont été inclus.

Résultats : Cette étude incluait 69 patients DT1 avec une suspicion de maladie cœliaque au cours de leur suivi. Parmi eux, 40 avaient une maladie cœliaque confirmée par la biopsie intestinale. Les dosages d'IgA anti-tG étaient > 10 N chez 36 patients, dont 30 des 40 confirmés cœliaques. Les calculs de sensibilité, spécificité, VPP et VPN pour le seuil de 10 N sont respectivement de 75%, 79,3%, 83,3% et 69,7%. La courbe ROC retrouve que le meilleur seuil est de 9,2 N.

Conclusion : L'utilisation du seuil d'IgA anti-tG > 10 N pour le diagnostic de maladie cœliaque chez les enfants DT1 permettrait d'éviter 75% des endoscopies oeso-gastro-duodénales, mais entraînerait un diagnostic par excès dans 20% des cas. Cet outil seul ne peut donc pas être utilisé pour le diagnostic de maladie cœliaque, et la biopsie intestinale doit selon nous rester systématique. L'apport des IgA anti-endomysium (critères ESPGHAN) semble améliorer les caractéristiques statistiques, mais l'effectif est trop faible pour conclure. D'autres études sur des effectifs plus importants sont nécessaires.

Composition du Jury :

Président : Pr Frédéric GOTTRAND

Assesseurs : Pr Emmanuelle LETEURTRE – Dr Christine LEFEVRE

Directeur de thèse : Pr Dominique TURCK