



Revue Médicale Suisse

## Maladie cœliaque chez l'enfant – quoi de neuf ?

**Auteur :** F. Benkebil A. Nydegger

**Numéro :** 3100  
**Sujet:** Pédiatrie

**La maladie cœliaque (MC) est une maladie auto-immune à prédisposition génétique secondaire à l'ingestion de gluten et pouvant survenir à tout âge. On connaît : a) les formes classiques du nourrisson ; b) les formes mono ou paucisymptomatiques ; c) les formes silencieuses essentiellement dans des populations à risque et d) les formes latentes chez des personnes susceptibles de développer ultérieurement une atrophie villositaire. Les anticorps (AC) antitransglutaminase (TTG) représentent le test de référence pour le dépistage avec dosage des IgA totales. La biopsie intestinale reste de règle pour le diagnostic de certitude chez la majorité des spécialistes. Le régime sans gluten reste le seul traitement admis. Il a été allégé ces dernières années par la possibilité de consommer de l'avoine sans risque d'atrophie villositaire.**

### introduction

La maladie cœliaque (MC) a été décrite la première fois en 1888, puis a été progressivement individualisée comme une diarrhée chronique avec syndrome de malabsorption.<sup>1</sup> C'est au début des années 1950 que le rôle pathogène du blé, puis plus précisément du gluten a été identifié.<sup>2</sup> Les lésions intestinales seront reconnues quelques années plus tard en particulier avec la première biopsie duodénale faite chez l'enfant en 1957.<sup>3</sup>

Au cours des soixante ans qui suivront, la MC va passer progressivement d'une entité purement digestive diagnostiquée quasi exclusivement chez le jeune enfant à sa définition actuelle soit : une maladie systémique due à une réponse immunitaire anormale secondaire à l'ingestion de gliadine chez des individus de tout âge génétiquement prédisposés et s'exprimant par des tableaux cliniques différents et d'intensité variable.<sup>4</sup>

### fréquence et épidémiologie

Les études épidémiologiques portant sur la MC sont en augmentation sur la dernière décennie avec des résultats discordants de pays en pays. Alors que la prévalence semblerait être en baisse dans certaines contrées (Grande-Bretagne, Irlande)<sup>5,6</sup> elle augmente nettement en Suède et reste stable en Finlande.<sup>7,8</sup> Par contre, la maladie semble plutôt rare dans les continents américain et asiatique.

Les études récentes ont aussi beaucoup porté sur la prévalence de la MC silencieuse qui globalement semble en augmentation (estimée à 1/200 en Europe avec des taux allant jusqu'à 1/91 en Italie et 1/85 en Hongrie ).<sup>9</sup> En Suisse, une seule étude chiffre la

prévalence de cette forme à 1/131.<sup>10</sup>

## pathogénie

Les facteurs génétiques sont actuellement prouvés comme ayant un rôle prépondérant dans la prédisposition à la MC. Huit à 10% des apparentés sont porteurs de MC. Le taux de concordances entre jumeaux homozygotes est de 70%. L'association de la MC avec certains allèles du système HLA est actuellement bien établie. L'allèle DQ2 est retrouvé chez 90% des patients, le DQ8 est le plus fréquemment retrouvé chez les 10% de patients restants.<sup>11</sup>

A l'échelle moléculaire, ces allèles impliquent la présence d'hétérodimères spécifiques qui reconnaissent une séquence particulière des peptides de la gliadine et qui, présentés aux lymphocytes T de la lamina propria entraîneraient une réaction de stimulation de ceux-ci aboutissant aux lésions intestinales spécifiques de la MC. La transglutaminase (TTG), enzyme ubiquitaire dans l'organisme, jouerait un rôle de déamidation spécifique de certains résidus de la glutamine, eux-mêmes essentiels dans la liaison des peptides avec les hétérodimères DQ2 et DQ8.<sup>4</sup>

Néanmoins, certaines données plaident pour l'existence d'autres facteurs de risque à l'intérieur et à l'extérieur du système HLA, en particulier le taux de concordances de 30% seulement entre cousins germains alors qu'il est de 70% entre jumeaux monozygotes.<sup>11</sup> De nombreuses études génétiques en cours pourront probablement éclaircir le rôle de certains autres gènes dans les prochaines années.

## clinique

### Maladie cœliaque classique

Typiquement la symptomatologie commence après l'introduction du gluten entre six et vingt-quatre mois de vie (en Suisse, il est recommandé de ne pas introduire le gluten avant l'âge de six mois). Parmi les symptômes prédominants chez les nourrissons et les petits enfants, on trouve un retard de croissance, une diarrhée chronique, une distension abdominale, une diminution de la masse musculaire, une hypotonie, une inappétence et une irritabilité. Cet âge et cette forme de présentation sont les plus connus mais les formes moins typiques sont actuellement de plus en plus observées et ne doivent plus être méconnues. La crise cœliaque, comme elle était décrite au début du XIX<sup>e</sup> siècle, n'est observée qu'exceptionnellement aujourd'hui.

### Maladie cœliaque atypique

Souvent les symptômes se manifestent à un âge plus tardif que dans la forme classique. Ils sont moins nombreux (forme mono ou pauci-symptomatique). Ils peuvent être digestifs à type de douleurs abdominales récurrentes avec des nausées, des vomissements et un ballonnement abdominal. Même une manifestation sous forme de constipation (opiniâtre) doit faire penser à une forme atypique de maladie cœliaque. Une MC atypique peut se manifester exclusivement par des symptômes isolés extradiigestifs : retard de croissance statural, retard pubertaire, anémie ferriprive, troubles de l'émail dentaire. Une élévation des transaminases peut également être observée.

### Maladie cœliaque silencieuse ou asymptomatique

Il s'agit d'une découverte fortuite d'une entéropathie au gluten chez un patient sans symptôme lors d'une endoscopie pour d'autres raisons ou lors d'une recherche systématique chez un certain nombre d'individus à risques actuellement bien connus (tableau 1).

**Tableau 1.** Maladies auto-immunes associées à la maladie cœliaque et leur prévalence

Maladie auto-immune	Prévalence (%)
Diabète type I	3,5-10
Thyroïdite	4-8
Arthrite	1,5-7,5
Hépatite	6-8
Syndrome de Sjögren	2-15
Cardiomyopathie dilatative idiopathique	5,7
Néphropathie type IgA	3,6
Déficit en IgA	7

#### Maladie cœliaque latente ou potentielle

Malgré des sérologies positives pour une MC et un génotype HLA positif pour DQ2 et DQ8, on peut être confronté à une biopsie intestinale normale ou seulement légèrement altérée. Ce groupe de patients est à risque de développer une MC plus tard dans la vie. Il faut toujours garder en tête qu'une MC non traitée est associée à un risque de développer d'autres maladies et des complications.<sup>12</sup>

#### complications et maladies associées

Les complications de la MC sont multiples. La frontière entre une complication ou une maladie associée sur une base génétique est parfois difficile. L'ostéoporose par exemple est une complication très bien connue de la MC non traitée.<sup>13</sup> Le mécanisme ne s'explique pas forcément par un déficit seul en vitamine D et calcium par malabsorption. Il y a également une interaction des cytokines et d'autres facteurs avec la formation et réabsorption de l'os. Plusieurs études ont démontré qu'un régime sans gluten représente le seul traitement pour éviter le développement d'une ostéoporose. Les mêmes études ont montré que la densité osseuse se corrige sous régime strict sans gluten chez les enfants, un phénomène qui ne peut plus être observé chez les adultes.<sup>13-15</sup>

D'autres complications ont été décrites suite à une MC non traitée (retard de croissance, anémie, déficience nutritionnelle, complications gynécologiques, problèmes psychologiques, arthrite, tumeurs malignes, etc.).<sup>16</sup> Une association entre la MC et le développement d'un autisme a été discutée mais à ce jour aucun mécanisme n'expliquerait une telle association.<sup>17</sup>

La MC est connue pour être associée à de nombreuses maladies auto-immunes (tableau 1). Le mécanisme suggéré est qu'en absence de traitement, il existe une stimulation chronique des cytokines pro-inflammatoires comme l'interféron  $\gamma$  et le TNF- $\alpha$ . Ceux-ci interagissent avec le système immunitaire et peuvent produire par la suite d'autres auto-antigènes avec l'aide des lymphocytes T. Ce mécanisme est conforté par une étude de Ventura et coll. qui a montré une prévalence élevée d'auto-anticorps chez les enfants cœliaques consommant du gluten et disparaissant après l'introduction d'un régime sans gluten.<sup>18</sup> Cataldo et Marino ont conclu que les parents au premier degré d'un patient

cœliaque présentent un risque six fois plus élevé que la population normale de développer une maladie auto-immune. Ce risque augmente avec l'âge.<sup>19</sup> Le temps d'exposition au gluten à l'âge adulte ne semble pas influencer le risque de développer une maladie auto-immune.<sup>20</sup> De plus, la MC est plus fréquente chez les patients porteurs de certains syndromes (trisomie 21, syndrome de Turner, etc.).

## investigations

### Méthodes de dépistage sérologique (tableau 2)

Plusieurs tests sérologiques ont été utilisés pour le dépistage de la MC. Les anticorps (AC) antiréticuline de type IgA détectés par la méthode d'immunofluorescence sur les coupes de rats et les AC antigliadine développés essentiellement par technique ELISA ont été les premières sérologies disponibles.<sup>21</sup>

La méthode de dosage des AC anti-endomysium IgA par immunofluorescence indirecte (réagissant avec la fibre musculaire de l'œsophage de singe) a suivi avec une meilleure sensibilité et spécificité, mais le coût élevé du test et la faible disponibilité du substrat ont encouragé la recherche d'autres moyens de dépistage.<sup>22</sup>

Ces dernières années, de nouveaux AC sont disponibles pour une détection fiable de l'intolérance au gluten : les AC antitransglutaminases. Cet outil est considéré comme le test de choix dans le dépistage de la MC puisque la transglutaminase (TTG) tissulaire a été identifiée comme l'auto-antigène de la MC. Ce dosage se fait par méthode ELISA. Les AC anti-TTG concernés sont de type IgA (les recherches sur ceux de type IgG par contre sont moins performantes et encore en cours).<sup>23</sup> La sensibilité et la spécificité se sont révélées identiques à celles des AC anti-endomysium donc très proches de 100% mais avec une technique plus simple et de coût nettement moindre.<sup>24</sup>

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

Durant l'année 2006, les praticiens au cabinet se sont vus proposer des kits permettant de doser les AC anti-TTG par un prélèvement sanguin au bout du doigt avec une interprétation possible en quelques minutes. La technique devrait être encore confirmée en pratique et son utilité reste peu claire, un dosage sanguin en cas de résultats négatifs étant quand même nécessaire pour mesurer le taux d'IgA totales, et une consultation spécialisée avec biopsie intestinale pratiquée pour confirmer le diagnostic.

**Tableau 2.** Méthodes de dépistage sérologique avec leurs sensibilité et spécificité

Anticorps	Sensibilité	Spécificité
Antiréticuline de type IgA	60-91%	99%
Antigliadine de type IgA	≈ 100%	98%
Antigliadine de type IgG	≈ 100%	70%
Anti-endomysium	≈ 100%	≈ 100%
Antitransglutaminase IgA	≈ 100%	≈ 100%

### Les facteurs génétiques

Ils sont au stade de recherche mais pourraient devenir dans un proche avenir un outil de

dépistage utile. Le coût de cet examen (environ CHF 300.-) et son interprétation devraient pour l'instant en faire un examen réservé aux unités spécialisées.

### La biopsie intestinale (figure 1)

Elle se fait au niveau duodénal et jéjunale et reste encore l'élément essentiel au diagnostic (même si cela ne fait pas l'unanimité).<sup>25</sup> La grande fiabilité des tests sérologiques ouvre la polémique à propos de son utilité. Au cours des prochaines années, sa place exacte dans le diagnostic de la MC se précisera et sera probablement davantage confirmée dans la prise en charge des formes atypiques, silencieuses ainsi que chez les patients suspects de MC mais déficitaires en IgA. En Suisse, elle est très largement pratiquée pour confirmer le diagnostic de MC, d'autant plus que la preuve histologique est exigée pour l'octroi des prestations de l'assurance invalidité.



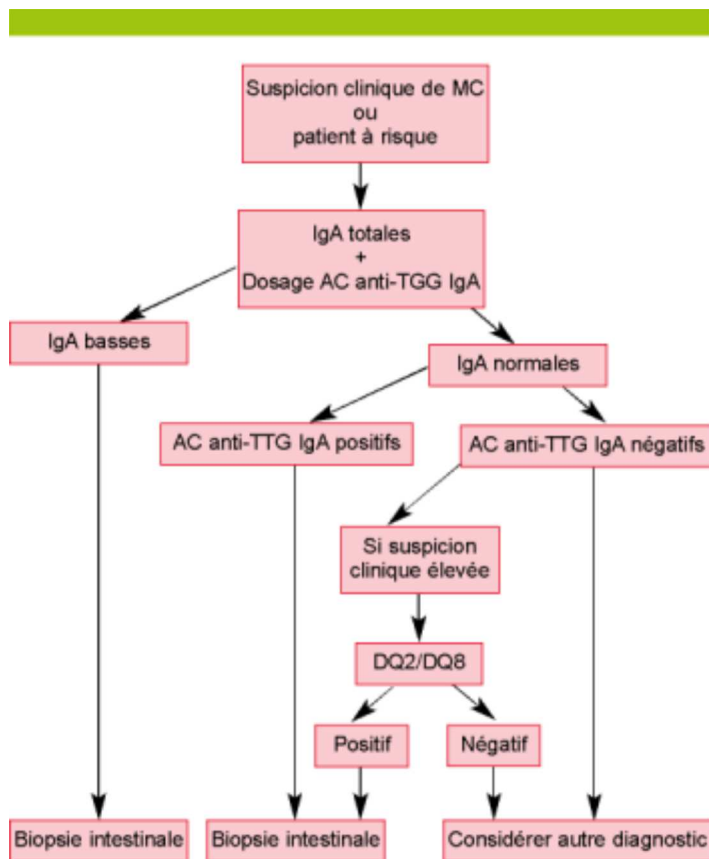
**Figure 1.** Muqueuse intestinale microscopique avec (A) et sans (B) atrophie villositaire

diagnostic positif (critères de l'european society of paediatric gastroenterology and nutrition, espgan)

Initialement, les critères de l'ESPGAN en 1969 recommandaient trois biopsies intestinales pour affirmer le diagnostic de MC : une biopsie initiale montrant une muqueuse malade sous régime avec gluten, une seconde montrant une rémission histologique sous régime sans gluten et une troisième qui objective une rechute histologique lors d'un test de réintroduction du gluten qui devait être pratiqué après normalisation complète de la croissance et de l'état nutritionnel.<sup>26</sup>

Ces critères ont été révisés en 1990 et simplifiés, ne rendant indispensable que la pratique d'une biopsie intestinale initiale comportant les lésions histologiques caractéristiques (des biopsies supplémentaires pouvant être réservées aux cas douteux ou atypiques) associée à une rémission clinique complète sous régime d'exclusion du gluten, la positivité initiale des tests sérologiques et leur négativité sous régime sans gluten étant un élément confortant le diagnostic.<sup>27</sup>

La figure 2 montre l'algorithme de la prise en charge d'un patient avec suspicion de MC.



**Figure 2.** Algorithme de la prise en charge  
MC : maladie cœliaque.

## prise en charge et traitement

### Régime

A ce jour, le seul traitement de la MC consiste en un régime strict sans gluten. La grande majorité de gluten se trouve dans le blé, le seigle et l'orge, mais l'utilisation très hétérogène de ces céréales a pour conséquence que beaucoup d'aliments sont contaminés et doivent donc être exclus du régime. La tolérance de petites quantités de gluten est variable de patient en patient.<sup>28</sup> Il est actuellement accepté que des «accidents» jusqu'à 50 mg par jour ne devraient pas poser de problèmes mais cette valeur seuil est encore discutée.<sup>29</sup>

### Avoine

Initialement les recommandations étaient d'exclure l'avoine du régime sans gluten. Ceci a été controversé d'abord chez les adultes et maintenant également chez les enfants. Actuellement de plus en plus d'études démontrent que l'avoine n'est pas toxique.<sup>30-33</sup>

### Supplémentation

Un déficit en fer a été mis sur le compte d'une malabsorption simple, mais d'autres facteurs, comme par exemple des micro-saignements aggravent une anémie ferriprive.<sup>34</sup> Le groupe de Kalayci et coll. a démontré une prévalence élevée (4,4%) de la MC chez les enfants avec une anémie ferriprive.<sup>35</sup> Dans notre pratique, nous supplémentons les enfants en fer et vitamines dès la sixième semaine de régime sans gluten et ce pour une

durée de six mois minimum.

## conclusion

La MC se manifeste dans un pourcentage important de patients par des symptômes atypiques à ne pas méconnaître. La suspicion diagnostique peut être largement confortée par le dosage des AC anti-TTG chez les patients avec un taux d'IgA normal. Le diagnostic définitif repose sur la biopsie intestinale. Chez les patients avec déficit en IgA et sérologies négatives, la recherche du génotype peut être utile mais ne doit pas constituer un examen de routine. Le traitement reste un régime d'exclusion strict du gluten, avec restauration des produits contenant de l'avoine.

**Bibliographie :** 1 Gee S. On the coeliac affection. St Barth Hosp J 1888;24:17-20. 2 Van De Kamer JH, Weijers HA, Dicke WK. Coeliac disease. IV. An investigation into the injurious constituents of wheat in connection with their action on patients with coeliac disease. Acta Paediatr 1953;42:223-31. 3 Sakula J, Shiner M. Coeliac disease with atrophy of the small-intestine mucosa. Lancet 1957;273:876-7. 4 Sollid LM. Molecular basis of celiac disease. Annu Rev Immunol 2000;18:53-81. 5 Dossetor JF, Gibson AA, McNeish AS. Childhood coeliac disease is disappearing. Lancet 1981;1:322-3. 6 Stevens FM, Egan-Mitchell B, Cryan E, McCarthy CF, McNicholl B. Decreasing incidence of coeliac disease. Arch Dis Child 1987;62:465-8. 7 Cavell B, Stenhammar L, Ascher H, et al. Increasing incidence of childhood coeliac disease in Sweden. Results of a national study. Acta Paediatr 1992;81:589-92. 8 Maki M, Holm K. Incidence and prevalence of coeliac disease in Tampere. Coeliac disease is not disappearing. Acta Paediatr Scand 1990;79:980-2. 9 \* Carlsson AK, Axelsson IE, Borulf SK, Bredberg AC, Ivarsson SA. Serological screening for celiac disease in healthy 2,5-year-old children in Sweden. Pediatrics 2001;107:42-5. 10 \* Rutz R, Ritzler E, Fierz W, Herzog D. Prevalence of asymptomatic celiac disease in adolescents of eastern Switzerland. Swiss Med Wkly 2002;132:43-7. 11 Sollid LM, Thorsby E. HLA susceptibility genes in celiac disease : Genetic mapping and role in pathogenesis. Gastroenterology 1993;105:910-22. 12 \* Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease : An evolving spectrum. Gastroenterology 2001;120:636-51. 13 \* Mora S, Barera G, Beccio S, et al. A prospective, longitudinal study of the long-term effect of treatment on bone density in children with celiac disease. J Pediatr 2001;139:516-21. 14 Barera G, Mora S, Brambilla P, et al. Body composition in children with celiac disease and the effects of a gluten-free diet : A prospective case-control study. Am J Clin Nutr 2000;72:71-5. 15 Lunt H, Florkowski CM, Cook HB, Whitehead MR. Bone mineral density, type 1 diabetes, and celiac disease. Diabetes Care 2001;24:791-2. 16 Ascher H. Paediatric aspects of coeliac disease : Old challenges and new ones. Dig Liver Dis 2002;34:216-24. 17 Pavone L, Fiumara A, Bottaro G, Mazzone D, Coleman M. Autism and celiac disease : Failure to validate the hypothesis that a link might exist. Biol Psychiatry 1997;42:72-5. 18 Ventura A, Magazzu G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. SIGEP Study group for autoimmune disorders in celiac disease. Gastroenterology 1999;117:297-303. 19 \* Cataldo F, Marino V. Increased prevalence of autoimmune diseases in first-degree relatives of patients with celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003;36:470-3. 20 Sategna Guidetti C, Solerio E, et al. Duration of gluten exposure in adult coeliac disease does not correlate with the risk for autoimmune disorders. Gut 2001; 49:502-5. 21 Burgin-Wolff A, Berger R, Gaze H, et al. IgG, IgA and IgE gliadin antibody determinations as screening test for untreated coeliac disease in children, a multicentre study. Eur J Pediatr 1989;148:496-502. 22 Russo PA, Chartrand LJ, Seidman E. Comparative analysis of serologic screening tests for the initial diagnosis of celiac disease. Pediatrics 1999;104:75-8. 23 Troncone R, Maurano F, Rossi M, et al. IgA antibodies to tissue transglutaminase : An effective diagnostic test for celiac disease. J Pediatr 1999;134:166-71. 24 \* Sulkanen S, Halttunen T, Laurila K, et al. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease. Gastroenterology 1998;115:1322-8. 25 \*\* Olives JP. New diagnostic strategies of celiac disease. Arch Pediatr 2001;8(Suppl. 2):403s-5. 26 \* Meuwisse GW. Diagnostic criteria in coeliac disease. Acta Paediatr Scand 1970;59:461. 27 Report of Working group of European society of paediatric gastroenterology and nutrition. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Arch Dis Child 1990;65:909-11. 28 Ciclitira PJ, Ellis HJ, Lundin KE. Gluten-free diet-what is toxic ? Best Pract Res Clin Gastroenterol 2005; 19:359-71. 29 Stern M, Ciclitira PJ, van Eckert R, et al. Analysis and clinical effects of gluten in coeliac disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13:741-7. 30 Janatuinen EK, Pikkariainen PH, Kemppainen TA, et al. A comparison of diets with and without oats in adults with celiac disease. N Engl J Med 1995;333:1033-7. 31 Srinivasan U, Leonard N, Jones E, et al. Absence of oats toxicity in adult coeliac disease. BMJ 1996;313: 1300-1. 32 \*\* Storsrud S, Olsson M, Arvidsson Lenner R, et al. Adult coeliac patients do tolerate large amounts of oats. Eur J Clin Nutr 2003;57:163-9. 33 Hogberg L, Laurin P, Falth-Magnusson K, et al. Oats to children with newly diagnosed coeliac disease : A randomised double blind study. Gut 2004;53:649-54. 34 Shamir R, Levine A, Yalon-Hacohen M, et al. Faecal occult blood in children with coeliac disease. Eur J Pediatr 2000;159:832-4. 35 Kalayci AG, Kanber Y, Birinci A, Yildiz L, Albayrak D. The prevalence of coeliac disease as detected by screening in children with iron deficiency anaemia. Acta Paediatr 2005;94:678-81. \* à lire \*\* à lire absolument

Cet article vient de la Revue Médicale Suisse  
[revue.medhyg.ch](http://revue.medhyg.ch)

L'adresse de cet article est :  
[revue.medhyg.ch/article.php3?sid=32079](http://revue.medhyg.ch/article.php3?sid=32079)