

La coeliakie chez l'enfant

Daniela Brunner, Johannes Spalinger
 Pädiatrische Gastroenterologie, Medizinische Universitäts-Kinderklinik Bern
 Pädiatrische Klinik, Kinderspital Luzern
 Traduction: Harold Gaze, Neuchâtel

Introduction

La coeliakie, également appelée entéropathie au gluten, intolérance au gluten ou sprue non tropicale est une maladie chronique de la muqueuse intestinale du grêle; elle est due à une hypersensibilité au gluten, une protéine panifiable présente dans plusieurs céréales. Les aliments contenant du gluten entraînent chez les personnes génétiquement prédisposées une cascade de réactions immunologiques qui provoquent des lésions histologiques au niveau de l'intestin grêle et par conséquent des symptômes de malabsorption, dont la répercussion clinique peut être très variable.

Le gluten est une protéine du blé et d'autres céréales qui lui sont apparentées telles que le seigle et l'orge; on le trouve cependant aussi dans l'épeautre et certaines céréales phylogénétiquement très anciennes.

Le nom de coeliakie est tiré du mot «koilia» qui signifie maladie du ventre (Arateus de Cappadoce, 2^e siècle avant J-C).

Pathogénèse

Une association génétique primaire liée au locus HLA (HLA-DQ2 et DQ8) est bien documentée. Malgré cela, seules deux pourcents des personnes présentant cette constellation HLA développent une coeliakie. A côté du gluten comme facteur pathogénique essentiel, il doit exister un autre «détonateur» aujourd'hui encore inconnu qui active la transglutaminase tissulaire normalement présente et potentialise ainsi le pouvoir antigénique du gluten. Il en résulte une activation des cellules mononucléaires de la lamina propria et une mise en route d'une réaction immunologique essentiellement médiée par les lymphocytes TH1 avec production d'interféron- γ et de TNF- α . Cette cascade entraîne une infiltration de la muqueuse avec apoptose dont la conséquence sera l'image classique de l'atrophie villositaire avec hyperplasie des cryptes. Abstraction faite des con-

naissances acquises, précises et détaillées de mécanismes pathogéniques complexes de la coeliakie, le mystère persiste quant à savoir pourquoi, malgré une prédisposition génétique documentée, la plupart des individus développent un mécanisme de tolérance^{2),3)}. Plusieurs études laissent supposer un effet protecteur d'un allaitement d'au moins 6 mois et d'une introduction lente et progressive du gluten dans l'alimentation du nourrisson⁴⁾.

Epidémiologie

Dans les pays occidentaux la coeliakie est la maladie liée à une malabsorption la plus fréquente. Alors que hier la maladie était surtout diagnostiquée chez l'enfant, on la découvre aujourd'hui de plus en plus également chez l'adulte. La prévalence en Europe et en Amérique du Nord est estimée à 1:100-250⁵⁾. Certaines études parlent d'une prévalence de 1:500. En Suisse, nous ne disposons pas de chiffres précis. En screenant un collectif de 2000 élèves asymptomatiques, Rutz et al., ont trouvé un taux de 1:132 présentant des anticorps anti-endomysium IgA (EMA) positifs⁷⁾.

Tableau clinique

Les manifestations cliniques typiques d'une coeliakie classique peuvent déjà apparaître avant la 2^e année de vie, c'est-à-dire 2 à 4 mois après l'introduction du gluten dans l'alimentation. (voir tableau 1).

- Diarrhée
- Abdomen distendu
- Douleurs abdominales récidivantes
- Retard de croissance
- Fatigue
- Inappétence
- Hypotonie musculaire
- Retard du développement psychomoteur avec dysphorie
- Vomissements

Tableau 1: Symptômes typiques principaux

Chez les enfants les plus grands, on trouvera plus facilement des formes oligosymptomatiques ou avec symptômes atypiques. (voir tableau 2).

- Petite taille
- Anémie
- Constipation
- Défauts de l'émail
- Aphtes
- Douleurs ostéo-articulaires
- Troubles du comportement
- Dysplasie unguéale
- Chéilite
- Retard de puberté
- Alopecie⁸⁾
- Hépatite (élévation des transaminases)⁹⁾

Tableau 2: Symptômes atypiques

Les conséquences de la malabsorption peuvent être une anémie ferriprive, un manque de vitamines, une hypoprotéïnémie, un hyperparathyroïdisme et parfois même des fractures pathologiques dues à l'ostéoporose. Malgré la symptomatologie très variée qui confine la coeliakie dans la catégorie des «maladies caméléons» le diagnostic est rendu aujourd'hui plus aisé grâce à l'amélioration remarquable des méthodes de dépistage. Une attention particulière doit être consacrée à certaines maladies plus fréquemment associées à la coeliakie. (voir tableau 3).

- Diabète type I
- Thyroïdite auto-immune
- Trisomie 21
- Syndrome de Turner
- Déficience en IgA
- Mucoviscidose
- Dermite herpétiforme
- Crises épileptiques avec calcifications intra-cérébrales
- Syndrome de William's

Tableau 3: Maladies plus facilement associées à une coeliakie

Formes oligosymptomatiques

Les formes oligosymptomatiques de la coeliakie, appelées aussi «formes silencieuses» voire «formes latentes» se distinguent des formes cliniquement évidentes. Dans ce contexte, on parle de l'iceberg de la coeliakie en analogie avec la partie immergée qui, tout en

présentant une sérologie positive, reste non diagnostiquée.

Coeliakie silencieuse

(forme clinique asymptomatique, anticorps présents, muqueuse anormale)

Les formes asymptomatiques sont en général découvertes lors d'un screening des anticorps des groupes à risque (anamnèse familiale positive; diabète type I, trisomie 21, etc.). Les patients n'ont en général que des symptômes très discrets voire inexistantes. Les lésions histologiques de la muqueuse ne sont souvent que très discrètes et ne suffisent pas à entraîner des symptômes de malabsorption ou des déficits nutritionnels. Certains de ces patients éprouvent cependant une amélioration de leur bien être sous régime sans gluten. Les enfants améliorent leurs performances scolaires, ont moins de troubles du comportement et sont moins fatigués.

Coeliakie latente

(pas de symptômes, anticorps positifs, muqueuse normale)

Dans ce cas de figure, on trouve des anticorps anti-endomysium ou anti-tTG positifs sous régime avec gluten; la muqueuse intestinale reste par contre histologiquement normale. Les personnes concernées peuvent développer par la suite une entéropathie au gluten. On ignore pourquoi la coeliakie ne se développe chez ces individus que plus tard. On évoque la possibilité d'un effet protecteur d'une exposition faible en gluten dans le cadre d'une famille stigmatisée par la coeliakie.

Diagnostic

En Suisse la coeliakie est prise en charge par l'A.I., si elle est diagnostiquée avant l'âge de 20 ans. La plupart des cantons offrent une modeste déduction fiscale pour compenser le surplus des frais liés au régime.

Le diagnostic de coeliakie repose sur 4 piliers⁽¹⁰⁾

1. Anamnèse et tableau clinique
2. Sérologie
3. Biopsie du grêle
4. Réponse clinique sans équivoque à la seule exclusion de gluten dans l'alimentation une fois le diagnostic posé.

L'anamnèse doit préciser le moment de l'introduction du gluten dans l'alimentation et

faire la corrélation de celle-ci avec l'apparition des symptômes cliniques. Il convient également de bien questionner le patient à propos des symptômes énoncés dans les *tableau 1 et 2*.

Diagnostic sérologique (approche diagnostique)

Il est aujourd'hui possible de déterminer les anticorps suivants: IgA antigliadine, IgG antigliadine, IgA-antiendomysium (IgA-EMA) et IgA antitransglutaminase tissulaire (IgA-tTG). Il est important de toujours aussi déterminer le taux des IgA totaux, une déficience en IgA étant plus fréquemment trouvée chez le patient cœliaque (3 à 11 % selon différentes études)^{(2), (11)} ce qui, le cas échéant, rend le diagnostic sérologique ininterprétable. Les anticorps antigliadine IgG ont certes une bonne sensibilité mais une mauvaise spécificité; les anticorps antigliadines IgA sont nettement plus spécifiques. On peut trouver des anticorps antigliadine IgG par exemple dans la maladie de Crohn, dans l'intolérance aux protéines bovines voire même chez la personne parfaitement saine⁽¹²⁾. Les anticorps antiendomysium IgA sont déterminés par microscopie immunofluorescente sur des coupes d'œsophage de singes rhésus ou sur des coupes de cordons ombilicaux humains. Cet examen demande une grande expérience et dépend donc fortement de l'examineur. Les avantages de ce marqueur sont ses hautes spécificités et sensibilités (> 95 %)⁽¹³⁾. Il convient cependant de préciser que sa sensibilité n'est que d'environ 80 % chez l'enfant au-dessous de 2 ans. Dans ce groupe d'âge, un résultat négatif n'est pas forcément conclusif.

En 1997, Dietrich a pu identifier l'antigène de l'EMA en tant que transglutaminase tissulaire (tTG). Il s'agit de l'auto-antigène de la coeliakie contre lequel les anticorps si utiles pour le diagnostic sont fabriqués (tTG-IgA). Ces anticorps peuvent être déterminés par technique ELISA. La sensibilité de ces anticorps se situe entre 81 et 97 % et leur spécificité entre 87 et 99 % ce qui les rend comparables à celles de l'EMA⁽¹⁵⁾⁻⁽¹⁸⁾.

Malgré la haute spécificité de ces marqueurs sérologiques, il est toujours instamment recommandé de confirmer le diagnostic par biopsie du grêle aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte⁽¹⁰⁾, ce qui implique le recours à une collaboration spécialisée.

Seul un diagnostic solidement documenté justifie la prescription «à vie» d'un régime sans gluten astreignant.

Chez les patients souffrant d'une affection plus souvent associée à la coeliakie (*tableau 3*), il peut être utile de vérifier à intervalle régulier l'état de la sérologie.

Diagnostic sérologique

En cas de suspicion de coeliakie, il convient d'effectuer les tests sérologiques suivants:

- Anticorps anti-transglutaminase tissulaire IgA (tTG-IgA anticorps)
- ou anticorps antiendomysium IgA (EMA IgA anticorps)
- IgA totales (sérum)

Ces déterminations sont effectuées par la plupart des grands laboratoires. Si les résultats sont positifs, il est vivement déconseillé d'initier un traitement diététique d'épreuve; avant cela le diagnostic d'entéropathie doit être confirmé par la biopsie. L'alimentation avec gluten doit si possible être maintenue jusqu'à la biopsie pour ne pas influencer les résultats de l'examen histologique.

Chez les enfants en dessous de 2 ans présentant des signes anamnestiques et cliniques évidents d'une coeliakie, la biopsie du grêle peut être justifiée même en présence d'une sérologie négative. Etant donné la prévalence de la coeliakie chez 5 à 10 % des parents du premier degré d'un patient cœliaque, on peut justifier un screening sérologique chez ceux-ci même en l'absence de symptômes^{(10), (12)}.

Traitement de la coeliakie

Un régime sans gluten strict à vie constitue le seul traitement de la coeliakie. La coeliakie fait partie des rares affections curables uniquement par régime. Un apprentissage et accompagnement diététique professionnel est de rigueur pour les familles concernées. La compliance à un régime strict entraîne une normalisation de la muqueuse grêle et prévient les complications tardives telle que l'ostéoporose. Le régime exclut toutes les sortes de céréales contenant du gluten (*voir tableau 4*). Mis à part l'élimination de toutes les céréales contenant du gluten, il convient de veiller particulièrement à toutes les formes de gluten caché comme par exemple dans les mets pré-cuisinés, les condiments voire même les médicaments.

Qu'en est-il de l'avoine?

Différentes études bien désignées de ces dernières années ont montré que la con-

- Blé, orge, seigle
- Différentes variations de blé telle que l'épeautre.

Tableau 4: Céréales contenant du gluten

sommation d'avoine en petite quantité (jusqu'à 70 g/jour) n'a entraîné ni péjoration clinique ni lésions histologiques de la muqueuse ni virage des anticorps pendant un laps de temps de 6 à 12 mois²⁰⁾⁻²²⁾. Janatuinen et al., ont publié une étude dans laquelle ils ont examiné les patients après 5 ans de consommation d'avoine et ils n'ont pu identifier aucun effet négatif²³⁾. Il faut cependant relever le fait que ces études ont été effectuées avec de l'avoine spécialement cultivée et manipulée afin d'éviter toute contamination avec d'autres céréales pouvant contenir du gluten²⁴⁾. La difficulté d'approvisionnement en avoine non contaminée, et le fait qu'une coeliakie peut se développer même 5 à 8 ans après la réintroduction d'aliments contenant du gluten^{25), 26)} font qu'à ce jour la libération de l'avoine ne peut pas encore être recommandée sans une certaine réserve.

Contrôles d'évolution

Le succès d'un régime sans gluten peut être documenté par la sérologie. Les différents titres d'anticorps chutent assez rapidement après l'introduction de la diète, ils ne devraient plus être décelables après 12 à 24 mois.

Test de surcharge au gluten

Si le diagnostic initial a été posé selon les règles de l'art et ne révèle pas d'ambiguïté, il n'est plus nécessaire de le remettre en question par un test de surcharge. Dans de rares cas, si les critères initiaux révèlent un doute, un tel test peut être justifié, ceci sous contrôle par le spécialiste.

Complications

L'observance d'un régime strict sans gluten est difficile, même pour une personne bien motivée et bien instruite. La compliance au régime va de pair avec la bonne connaissance de la maladie²⁷⁾. Les complications nutritionnelles potentielles d'un régime insuffisant sont essentiellement dues à la malabsorption.

Certaines études récentes signalent une augmentation du risque de malignité chez les pa-

tients cœliaques par rapport à la population normale, ceci concerne essentiellement le lymphome intestinal^{28), 29)}.

Visions d'avenir

Un régime strict est aujourd'hui le seul traitement de la coeliakie. Un certain espoir vers un allègement du régime se fait jour dans la recherche visant à modifier génétiquement le blé²⁾ ou à traiter par substitution enzymatique (transglutaminase). Comme déjà mentionné, seules 2 % des personnes présentant la constellation HLA typique de la coeliakie développent la maladie. Il n'existe pas encore d'études systématiques démontrant le statut HLA – DQ2 / DQ8 comme méthode de screening. Il se peut qu'une telle approche puisse modifier à l'avenir la pratique du screening des groupes à risque (trisomie 21, diabète, Turner, etc.), ceci permettrait d'exclure la présence ou le développement futur d'une coeliakie chez les individus ne présentant pas cette constellation.

Résumé

La prévalence de la coeliakie se révèle être beaucoup plus grande qu'estimée jusqu'ici (phénomène de l'iceberg). Au cours des 40 dernières années l'incidence annuelle en Europe a passé de 0,8 / 100'000 à 9,4 / 100'000. Ceci est spécialement dû à l'amélioration des méthodes de dépistage permettant de mieux saisir les formes oligosymptomatiques. Le régime sans gluten à vie reste le seul traitement entraînant la guérison sans effet secondaire. En cas de doute, on dispose aujourd'hui de bonnes méthodes sérologiques d'approche diagnostique; pour la confirmation du diagnostic la biopsie reste cependant impérative. Une prise en charge diététique professionnelle et une instruction détaillée du patient renforcent la compliance du patient de façon significative. Un régime strict peut améliorer considérablement la qualité de vie du patient coeliaque même si sous exposition de gluten les symptômes cliniques étaient discrets.

Le médecin traitant doit bien connaître la physiopathologie de la coeliakie pour en comprendre les aspects cliniques, pour interpréter les sérologies et pour bien motiver le patient pour un régime strict à vie.

Pour mémoire

La fréquence de la coeliakie est sous-estimée:

- Penser à la possibilité de ce diagnostic et demander les tests sérologiques.
- Penser à la possibilité de coeliakie oligosymptomatique en cas d'anémie ferriprive répondant mal au traitement, de retard de croissance sans cause évidente, d'augmentation idiopathique des transaminases.
- La déficience en IgA est plus fréquente chez le patient coeliaque: déterminer les IgA totaux avec la première sérologie.
- Les anticorps antitransglutaminase tissulaire (tTG-IgA) et les anticorps antiendomysium (EMA-IgA) ont la meilleure spécificité et ont une valeur diagnostique comparable. La plupart des laboratoires utilisent le test ELISA avec les anticorps anti-tTG-IgA. Dans le diagnostic initial, il n'est par conséquent **pas nécessaire** de déterminer à la fois les anti-tTG-IgA et les anti-EMA-IgA. On peut choisir l'un ou l'autre et compléter l'examen par la détermination des IgA totaux.
- Chez l'enfant de moins de 2 ans, la sensibilité des anticorps anti-tTG-IgA et anti-EMA-IgA n'est que de 80%, d'où détermination des anticorps antigliadine IgG et IgA.
- Les anticorps disparaissent après mise sous régime.
- En aucun cas le régime ne doit être initié que sur le seul résultat de la sérologie; le diagnostic doit d'abord être confirmé par la biopsie.

Diagnostic sérologique de coeliakie en cas de suspicion clinique

- Anticorps anti-transglutaminase tissulaire (tTG-IgA anticorps).
- *ou anticorps antiendomysium (EMA-IgA anticorps).*
- IgA totales dans le sérum.

Controverse

La confirmation du diagnostic par la biopsie est-elle vraiment toujours nécessaire?

En cas de sérologie anti-EMA ou anti-tTG positive et en présence d'une clinique correspondante, on peut vraiment se demander si la biopsie est encore nécessaire pour poser le diagnostic. La grande spécificité de ces anticorps et plus encore la détermination de 3 anticorps dans le sérum (antigliadine IgG, antigliadine IgA et anti-tTG) laissent fortement présumer la pathologie de la muqueuse³⁰⁾. Malgré cela, la Société suisse de gastroentérologie pédiatrique (SSGPN), la Société

européenne de gastro-entérologie pédiatrique (ESPGHAN) et la Société Nord américaine de gastro-entérologie pédiatrique (NASPGHAN) continuent à préconiser la biopsie comme «gold standard» du diagnostic.

Malgré l'excellente spécificité des tests sérologiques, un faux diagnostic ne peut pas être exclu. On doit tenir compte du fait que le traitement de la coeliakie est un régime astreignant à vie, qu'un diagnostic confirmé d'une lésion intestinale améliore la compliance au régime et qu'en cas de mauvaise réponse au traitement diététique, le diagnostic par biopsie après mise sous régime peut être plus difficile à interpréter. Le diagnostic (avec ou sans biopsie) ainsi que l'initiation du traitement d'une coeliakie chez l'enfant doivent être confiés à un gastro-entérologue pédiatre.

Références

- 1) Keller KM. Klinische Symptomatik: «Zöliakie, ein Eisberg». Monatsschr Kinderheilkd 2003; 151: 706–714.
- 2) Zimmer KP. Pathophysiologie der Zöliakie. Monatsschr Kinderheilkd 2003; 151: 698–705.
- 3) Pädiatrische Gastroenterologie. Fortschritte der Medizin 1999; 3: 35–38.
- 4) Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LA. Breast-feeding protects against celiac disease. Am J Clin Nutr 2002 May; 75: 914–21.
- 5) Hoffenberg EJ, Emery LM, Barriga KJ et al. Clinical features of children with screening-identified evidence of celiac disease. Pediatrics 2004; 113: 1254–9.
- 6) Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. Gastroenterology 2001; 120: 636–51.
- 7) 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.
- 8) Naveh Y, Rosenthal E, Ben-Arieh Y, Etzioni A. Celiac disease-associated alopecia in childhood. J Pediatr 1999; 134: 362–4.
- 9) Bardella MT, Vecchi M, Conte D et al. Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease. Hepatology 1999; 29: 654–7.
- 10) Hill ID, dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasan A, Guandalini S, Hoffenberg EJ, Horvath K, Murray JA, Piovot M, Seidman EG. NASPGHAN Guideline for the Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children: Recommendation of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 40: 1–19.
- 11) Cataldo F, Marino V, Vetnura A et al. Prevalence and clinical features of selective immunoglobulin A deficiency in celiac disease: an Italian multicenter study. Gut 1998; 42: 362–5.
- 12) Buderus S, Lentze MJ. Serologische Diagnostik. Monatsschr Kinderheilkd 2003; 151: 715–18.
- 13) Bürgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, Huber H, Lentze MJ, Nussle D, Reymond-Berthet C. Antigliadin and antiendomysium antibody determination for celiac disease. Arch Dis Child. 1991; 66: 941–7.
- 14) Dieterich W, Ehnis T, Bauer M et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. Nat Med 1997; 3: 797–801.
- 15) Tonutti E, Visentini D, Bizzarro N et al. The role of anti-tissue transglutaminase assay for the diagnosis and monitoring of celiac disease: a French-Italian multicenter study. J Clin Pathol. 2003; 56: 589–93.
- 16) Stern M. Working Group on Serologic Screening for Celiac Disease. Comparative evaluation of serologic tests for celiac disease: a European initiative toward standardization. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000; 31: 513–9.
- 17) Bardella MT, Trovato C, Cesana BM et al. Serological marker for coeliac disease: is it time to change? Dig Liver Dis. 2001; 33: 426–31.
- 18) Reif S, Lerner A. Tissue transglutaminase—the key player in celiac disease: a review. Autoimmun Rev. 2004; 3: 40–5.
- 19) Funda DP, Kaas A, Bock T et al. Gluten-free diet prevents diabetes in NOD mice. Diabetes Metab Res Rev 1999; 15: 323–7.
- 20) Janatuinen EK, Pikkarainen PH, Kempainen TA et al. A comparison of diets with and without oats in adults with coeliac disease. N Engl J Med 1995; 333: 1033–7.
- 21) Janatuinen EK, Kempainen TA, Pikkarainen PH et al. Lack of cellular and humoral immunological responses to oats in adults with coeliac disease. Gut 2000; 46: 327–31.
- 22) Janatuinen EK, Kempainen TA, Julkunen RJ et al. No harm from five year ingestion of oats in coeliac disease. Gut 2002; 50: 332–5.
- 23) Srinivasan U, Leonard N, Jones E et al. Absence of oats toxicity in adult coeliac disease. BMJ 1996; 313: 1300–01.
- 24) Leiss O. Glutenfreie Ernährung bei Zöliakie: Ist Hafer erlaubt? Aktuel Ernaehr Med 2003; 28: 385–95.
- 25) Picarelli A, Di Tola M, Sabbatella L et al. Immunologic evidence of no harmful effect of oats in celiac disease. Am J Clin Nutr. 2001; 74: 137–40.
- 26) Shmerling DH, Franckx J. Childhood celiac disease: a long-term analysis of relapses in 91 patients. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1986; 5: 565–9.
- 27) Ljungman G, Myrdal U. Compliance in teenagers with celiac disease – a Swedish follow-up study. Acta Paediatr. 1993; 82: 235–8.
- 28) Askling J, Linet M, Gridley G et al. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. Gastroenterology 2002; 123: 1428–35.
- 29) Catassi C, Fabiani E, Corrao G et al. Risk of non-Hodgkin lymphoma in celiac disease. JAMA 2002; 287: 1413–9.
- 30) Shan L, Molberg O, Parrot I et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. Science 2002; 297: 2275–9.
- 31) Hadziselimovic F, Bürgin-Wolff A. Coeliac disease. Lancet. 1998; 351: 62–3.

Correspondance:

Dr. med. J. Spalinger
Pädiatrische Gastroenterologie
Kinderspital Luzern
6000 Luzern 16
johannes.spalinger@ksl.ch