



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2013) xxx–xxx

Intolérance au gluten de l'enfant

Gluten intolerance in the child

E. Gardini

Service de pédiatrie, clinique Sarrus Teinturiers, 49, allées Charles-de-Fitte, 31300 Toulouse, France

Résumé

L'intolérance au gluten est une affection liée à des facteurs génétiques et environnementaux. Le rôle délétère du blé, établi depuis plus de 50 ans, est lié à la gliadine du gluten. La prévalence de la maladie cœliaque est estimée à environ une personne sur 200. La forme digestive de l'intolérance au gluten, avec diarrhée et entéropathie, est la forme de maladie cœliaque la moins fréquente. La découverte des anticorps anti-transglutaminase tissulaire et la meilleure connaissance du rôle des gènes du système HLA ont transformé la démarche diagnostique de la maladie, rendant possible d'éviter de réaliser la biopsie intestinale, nécessaire jusqu'alors pour poser le diagnostic de maladie cœliaque. Le régime sans gluten reste à l'heure actuelle le seul traitement.

© 2013 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Intolérance au gluten ; Maladie cœliaque ; Anticorps anti-transglutaminase ; Biopsie intestinale ; Régime sans gluten

Abstract

Gluten intolerance results from interaction between genetic and environmental factors. The pathogenic role of wheat, established more than 50 years ago, is related to the presence of gliadine in gluten. The prevalence of celiac disease is about 1/200. The classical digestive form of gluten intolerance, with diarrhea and enteropathy, is now the least frequent form of celiac disease. The discovery of anti-tissue transglutaminase antibodies and better appreciation of the role of HLA genes in disease susceptibility have led to new approaches to the diagnosis of this disease, allowing possible avoidance of small-bowel biopsy, which was until now mandatory for celiac disease diagnosis. The only current treatment is still a gluten-free diet.

© 2013 Published by Elsevier Masson SAS.

Keywords: Celiac disease; Gluten intolerance; Anti-tissue transglutaminase antibodies; Intestinal biopsy; Gluten-free diet

La maladie cœliaque est souvent comparée à un iceberg, la partie émergée, visible, de l'iceberg représentant la forme digestive symptomatique et bruyante de la maladie [1] (Fig. 1).

1. Historique

La première description par le Dr Samuel Gee remonte au XIX^e siècle [2]. Et c'est au début des années 1950 que le rôle délétère du gluten a été montré [3]. Les premières biopsies de la muqueuse intestinale ont permis la description des lésions histologiques caractéristiques de la maladie cœliaque [4]. La pratique de nouvelles biopsies de contrôle sous régime sans

gluten permettait d'affirmer la guérison, et la réapparition des lésions histologiques au cours d'une épreuve de rechute permettait d'affirmer le diagnostic avec certitude. Ainsi, les critères diagnostiques établis par la Société européenne de gastro-entérologie et de nutrition pédiatrique (ESGAN) nécessitaient la réalisation de trois biopsies successives [5]. Au cours des années 1980 et 1990, plusieurs tests biologiques de dépistage, mesurant des anticorps sériques anti-gliadine, anti-réticuline et anti-endomysium (EMA), ont permis de mieux préciser la fréquence de la maladie, sous-estimée, et les formes particulières de la maladie, notamment extra-digestives. Enfin, en 1997, la découverte des auto-anticorps anti-transglutaminase (TGA) tissulaire a été une véritable révolution [6]. La combinaison des anticorps anti-endomysium et anti-transglutaminase donne des sensibilités et des spécificités

Adresse e-mail : egardini@free.fr.

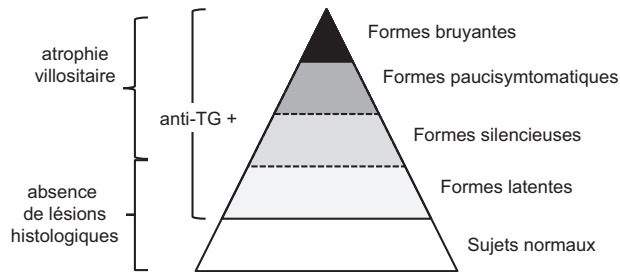


Fig. 1. Représentation schématique des différentes formes d'intolérance au gluten, selon la forme clinique, la présence d'anomalies histologiques et la positivité des anticorps anti-transglutaminase.

proches de 100 %, et l'utilisation de substrats à base de transglutaminase tissulaire d'origine humaine augmente encore la fiabilité de ces tests. La susceptibilité génétique, longtemps soupçonnée, a été confirmée. L'association avec plusieurs gènes du système d'histocompatibilité, en particulier les molécules HLA-DQ2 et HLA-DQ8, est maintenant bien établie [7]. Cette prédisposition génétique est portée par environ 30 % de la population générale.

2. Signes cliniques

La forme digestive est souvent diagnostiquée chez le petit enfant avant deux ans, sur des symptômes de type entéropathie : une diarrhée, une anorexie, des vomissements, une dénutrition, un ballonnement abdominal, une cassure des courbes de croissance pondérale et staturale. L'enfant apparaît fatigué, triste, avec une perte des masses musculaires notamment à la racine des cuisses, contrastant avec un abdomen très distendu. Il semble que l'incidence de ces formes soit en diminution, estimée à un enfant sur 1000 à 2500 [8]. Il faut donc être attentif aux présentations moins bruyantes, comme une stagnation pondérale isolée, sans retentissement sur la taille, une perte d'appétit, des plaintes douloureuses abdominales. Le diagnostic peut être évoqué chez un enfant plus grand, devant une asthénie, des maux de ventre récurrents, une constipation, et parfois le tableau se limite à une stagnation pondérale [9]. Une attention particulière doit être portée à un retard statural isolé ou associé à un retard pubertaire, pouvant mimer un déficit en hormone de croissance. La maladie peut être limitée à une anémie ferriprive ou se présenter sous la forme d'une élévation isolée des transaminases [10]. Classiquement sont décrites des formes extra-digestives : troubles de l'émail dentaire, arthralgies, douleurs osseuses, convulsions... La maladie cœliaque peut s'associer à plusieurs maladies auto-immunes, comme une thyroïdite auto-immune, une dermatite herpétiforme, une néphropathie à IgA, l'association la plus remarquable étant avec le diabète insulino-dépendant [11]. Il existe des groupes à risque, bien identifiés : les enfants présentant un déficit isolé en IgA, les enfants porteurs d'une trisomie 21, les apparentés au premier degré de patients ayant une intolérance au gluten. En réalité, les formes sévères avec signes de malabsorption sont rares, les signes biologiques les plus fréquents étant limités à une anémie ferriprive ou une carence en folates ; la présence d'une stéatorrhée est rare. L'altération

de la croissance staturale ne s'explique pas, la plupart du temps, par le mauvais état nutritionnel [12].

3. Formes asymptomatiques

À côté de ces formes cliniques, se trouve la partie immergée de l'iceberg, qui est la plus grande partie de la maladie : sa découverte est intimement liée à l'utilisation d'anticorps spécifiques, lors d'études de dépistage de masse [13]. La fréquence des sujets sensibilisés est élevée, évaluée entre 1/80 à 1/200. Ont ainsi été définies d'autres formes d'intolérance au gluten : les formes silencieuses et les formes latentes. Ces formes concernent des sujets génétiquement prédisposés, ayant des anticorps spécifiques positifs ; dans les formes silencieuses, il existe une atrophie villositaire, et dans les formes latentes, la biopsie est normale (Fig. 1). Dans les deux cas, l'enfant est asymptomatique. La question du dépistage systématique est toujours d'actualité, mais ses conséquences sont difficiles à évaluer et l'attitude à avoir reste source de nombreuses questions : faudrait-il faire une biopsie à une population si importante ? Faudrait-il prescrire un régime sans gluten à des enfants ou adultes totalement asymptomatiques ? Cette question est intimement liée aux conséquences à long terme de la maladie cœliaque non traitée : prédisposition au développement de maladies auto-immunes, d'ostéoporose, de stérilité, de cancers chez l'adulte, avec un risque 1,3 fois plus élevé que dans la population générale, prédisposition au développement de lymphomes non hodgkiniens, avec un risque trois fois plus élevé [14].

4. Diagnostic

Le diagnostic de certitude repose jusqu'à présent sur la réalisation de biopsies intestinales, réalisées lors d'une fibroscopie gastrique sous anesthésie générale, mettant en évidence les lésions histologiques caractéristiques : une atrophie villositaire totale ou subtotale, associée à une hyperplasie des cryptes et à un infiltrat lymphocytaire intra-épithélial [16]. La Haute Autorité de santé (HAS) a émis en 2008 des recommandations pour le diagnostic de la maladie cœliaque, limitant les dosages sériques aux anticorps anti-endomysium (EMA) et anti-transglutaminase (TGA), associé au dosage sérique des IgA, pour rechercher un déficit en IgA. En effet, à la phase aiguë de la maladie, la positivité de ces anticorps a montré une valeur prédictive positive de 100 % [17]. Plus récemment, la Société européenne de gastro-entérologie, hépatologie, et nutrition pédiatriques (ESPGHAN) a publié une conduite à tenir pour le diagnostic de la maladie cœliaque [18]. La publication présente deux algorithmes, selon la présence ou l'absence de signes évocateurs, ouvrant ainsi la possibilité d'éviter la biopsie intestinale. Dans tous les cas, la phase initiale de la démarche comprend le dosage des anticorps IgA anti-transglutaminase associé au dosage des IgA sériques ; en cas de déficit en IgA, le dosage des IgG anti-transglutaminase est réalisé. En cas de négativité des anticorps et en absence de déficit en IgA, le diagnostic d'intolérance au gluten peut être écarté. En cas de positivité des anticorps, c'est le taux des

anticorps qui va guider la conduite à tenir : un taux supérieur à dix fois la valeur normale permet de ne pas faire la biopsie intestinale, à condition de faire un typage HLA et une recherche d'EMA. Si les EMA sont positifs et si le patient est positif pour HLA-DQ2 ou HLA-DQ8, le diagnostic peut être porté. La disparition des symptômes sous régime et la baisse du taux des anticorps viendront ultérieurement conforter le diagnostic. En cas de signes cliniques ou de situation évocatrice, cette stratégie devrait permettre le plus souvent à l'avenir de ne plus avoir recours à la biopsie intestinale [19]. Le point important est de collaborer avec des laboratoires performants dans la réalisation des tests sérologiques et dans le typage HLA.

5. Traitement : le régime sans gluten

La décision de la mise en route d'un régime sans gluten, sans orge, sans seigle, doit être bien réfléchi car la plupart du temps, il s'agit d'un régime à vie. Il est maintenant établi que l'avoine peut être consommée par les sujets intolérants au gluten [15]. Le riz et le maïs sont souvent utilisés comme substitut au blé. Ce régime est très efficace, en particulier sur la reprise de l'appétit et du poids et la disparition des signes digestifs ; le rattrapage statural est plus long, plusieurs mois après ; mais ce régime est contraignant et onéreux. De nombreux adolescents et jeunes adultes font des écarts au régime pendant des années, sans signes cliniques. La réintroduction du gluten dans l'alimentation est souvent proposée en France à l'adolescence, une fois la poussée de croissance pubertaire terminée [12] ; dans environ 50 % des cas, la rechute clinique et/ou biologique survient dans un délai de quelques mois à un an ; dans la moitié des cas, la réintroduction ne provoque aucune manifestation. Mais le plus souvent, la rechute histologique apparaît dans un délai de 12 à 18 mois, parfois plus tard ; dans la plupart des cas, un régime strict doit alors être repris à 40 ans ; pour les femmes, ce régime doit être repris pendant toute grossesse, si possible un peu avant, lors du projet de grossesse.

6. Conclusion

L'intolérance au gluten est un modèle d'interactions entre des facteurs génétiques et environnementaux, impliqués dans l'apparition d'une inflammation intestinale et de manifestations auto-immunes, ainsi que dans le lien entre inflammation chronique et susceptibilité au développement de cancers et lymphomes. L'exposition aux prolamines présentes dans le gluten du blé, en particulier l'alpha-gliadine, est nécessaire pour déclencher la maladie. Les facteurs de modulation ou de déclenchement de la maladie sont encore mal connus. Il a été suggéré que la prise de petites quantités de gluten, associée à un allaitement maternel, pourrait protéger les enfants de l'apparition de l'intolérance au gluten [20]. À l'inverse, l'introduction précoce et massive de gluten dans l'alimentation pourrait favoriser l'apparition de la maladie cœliaque. Il est donc actuellement recommandé d'introduire le gluten chez tous les nourrissons entre quatre et six mois, en faibles quantités, si possible sous allaitement maternel. Cela implique de modifier

les recommandations sur la diversification alimentaire dans la petite enfance.

Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Catassi C, Ratsch IM, Fabiani E, Rossini M, Bordicchia F, Candela F, et al. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet* 1994;343 (8891):200–3.
- [2] Gee S. On the celiac disease. *St Bartholomew's Hospital Report* 1888;24: 17–20.
- [3] Dicke W, Weijers H, van de Kamer J. Celiac disease: the presence of wheat of a deleterious effect in cases of CD. *Acta Paediatr* 1953;42:34–42.
- [4] Shiner M. Small intestinal biopsies by the oral route. *J Mt Sinai Hosp* 1957;24:273–7.
- [5] Meeuwse G. Diagnostic criteria in coeliac disease. *Acta Paediatr Scand* 1970;59:461–3.
- [6] Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997;3(7):797–801.
- [7] Karel K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1* (DQ2) heterodimer: results from the European genetics cluster on celiac disease. *Hum Immunol* 2003;64:469–77.
- [8] Mouterde O, Chafai S, Amar R, Leluyer B, Mallet E. Profil épidémiologique de la maladie cœliaque en Seine-Maritime. *Arch Pediatr* 1993;50: 539–41.
- [9] Le Gall C, Le Luyer B, Lenaerts C, Maurage C, Merlin JP, Morali A, et al. [Incidence of symptomatic coeliac disease in French children]. *Presse Med* 2001;30(3):107–10.
- [10] Leonardi S, Bottaro G, Patané R, Musumeci S. Hypertransaminasemia as the first symptom in infant celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;11(3):404–6.
- [11] De Vitis I, Ghirlanda G, Gasbarrini G. Prevalence of coeliac disease in type I diabetes: a multicentre study. *Acta Paediatr Suppl* 1996;412:56–7.
- [12] Schmitz J. Maladie cœliaque. In: Navarro J, Schmitz J, editors. *Gastro-entérologie Pédiatrique*. Paris: Flammarion Médecine; 2000. p. 303–24.
- [13] Lurz E, Scheidegger U, Spalinger J, Schöni M, Schibli S. Clinical presentation of celiac disease and the diagnostic accuracy of serologic markers in children. *Eur J Pediatr* 2009;168(7):839–45.
- [14] Holmes GK, Prior P, Lane MR, Pope D, Allan RN. Malignancy in celiac disease-effect of a gluten-free diet. *Gut* 1989;30:333–8.
- [15] Höglberg L, Laurin P, Fälth-Magnusson K, Grant C, Grodzinsky E, Jansson G, et al. Oats to children with newly diagnosed celiac disease: a randomized, doubleblind study. *Gut* 2004;53:649–54.
- [16] Mäki M, Lohi O. Celiac disease. In: Walker WA, Goulet OJ, Kleiman RE, Sherman PM, Schneider BL, Sanderson IR, editors. *Pediatric gastrointestinal disease*. 4th ed., Hamilton: BC Decker; 2004. p. 932–43.
- [17] Valdimarsson T, Franzen L, Grodzinsky E, Skogh T, Strom M. Is small bowel biopsy necessary in adults with suspected celiac disease and IgA anti-endomysium antibodies? 100 % predictive positive value for celiac disease in adults. *Dig Dis Sci* 1996;41:83–7.
- [18] Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:136–60.
- [19] Olives JP. Maladie cœliaque : nouvelles perspectives. *Med Ther Pediatr* 2006;9:87–98.
- [20] Ivarsson A, Persson LA, Nyström L, Ascher H, Cavell B, Danielsson L, et al. Epidemic of celiac disease in Swedish children. *Acta Paediatr* 2000;89:165–71.