

La maladie coéliqua de l'enfant : pensez aux autres causes de retard statural

**Gabsi. NH, Khlif. S, Khlayfia. Z, Ouarda. H, Kanzari. J,
Ben Hefaidh. J, Azzabi. O, Siala. N**

Service de Pédiatrie, Hôpital Mongi Slim, 2046 La Marsa, Tunisie

RESUME

La maladie coéliqua est une entéropathie auto-immune induite par l'ingestion de gliadine. Sa fréquence est autour de 0,6% en Tunisie. Nous rapportons les cas de 3 enfants suivis pour maladie coéliqua diagnostiquée respectivement à l'âge de 4, 5 et 8 ans. Le régime sans gluten a été bien suivi par les 3 enfants avec une bonne réponse clinique et une négativation de la sérologie coéliqua. Cependant, devant un ralentissement de la vitesse de croissance, des explorations endocriniennes et génétiques ont été demandées, mettant en évidence respectivement un syndrome de Turner, un déficit en hormone de croissance (GH) et une association déficit en GH, insuffisance surrénalienne. Un traitement par GH a été instauré chez tous les enfants avec hydrocortisone chez le 3ème enfant, permettant une amélioration du pronostic statural chez le premier et le 3ème enfant. Le 2ème enfant vient d'initier son traitement.

Mots clés : maladie coéliqua, retard de croissance, déficit en hormone de croissance, syndrome de Turner

ABSTRACT

Celiac disease is an auto-immune enteropathy induced by gliadin ingestion. It has a prevalence of 0.6% in Tunisia. We report the cases of 3 children followed up for celiac disease, respectively diagnosed at 3, 5 and 8 years old. Gluten free diet was followed correctly for the 3 children with a good clinical response and a negative celiac serologic testing. However, a slowing of the growth rate was observed, thus, endocrinologic and genetic exams were performed, revealing respectively a Turner syndrome, a Growth hormone (GH) deficiency and an association GH and adrenal deficiency. GH supplementation was administered to all children, associated to Hydrocortisone in the third child, conducting to the improvement of statural prognosis in the first and third children. The second children has just began GH supplementation.

Key words : celiac disease, failure to thrive, Growth hormone deficiency, Turner syndrome

INTRODUCTION :

La maladie coéliqua (MC) est une entéropathie auto-immune induite par le gluten chez des individus génétiquement prédisposés se traduisant par des manifestations gastro intestinales et extra-intestinales. La prévalence de la MC varie de 0,8 % en Europe et en Océanie à 4,0 % en Afrique (1). En Tunisie, elle est de 0,6% (2,3). Selon les lignes directrices actuelles, le dépistage de la MC n'est pas recommandé pour la population générale mais pour des groupes de patients considérés comme à haut risque de MC (4), tels que les parents de 1er degré des patients atteints de MC ainsi que les patients atteints de diabète insulino-dépendant, de thyroïdite auto-immune et de troubles génétiques notamment le syndrome de Turner (TS) (5). Le retard statural peut être le seul et unique symptôme de la maladie, néanmoins il faut rester vigilant vis-à-vis d'un réel déficit somatotrope surtout s'il n'y a pas de rattrapage statural avec un régime bien conduit (6). Les pathologies associées à la MC, partagent le plus souvent un terrain immunogé-

nétique commun avec cette maladie, mais leur pathogénie reste mal connue. Elles soulèvent de nombreux problèmes diagnostiques et thérapeutiques d'où l'intérêt de notre étude. Nous rapportons trois observations d'enfants suivis pour une maladie coéliqua, qui ont été explorés pour une petite taille malgré un régime sans gluten bien suivi et chez qui nous avons diagnostiqué l'association à un déficit en GH, une insuffisance surrénalienne et un syndrome de Turner.

OBSERVATION N°1 :

A.I suivie dans notre service depuis l'âge de 4 ans pour une maladie coéliqua dont le diagnostic a été initialement suspecté devant la présence d'une diarrhée chronique sans retentissement sur le développement staturo-pondéral puis confirmé par une sérologie positive, et une biopsie duodénale. Elle a été mise sous un régime sans gluten strict avec disparition de toute symptomatologie digestive et obtention d'une négativation de la sérologie coéliqua. Huit ans après le début de la maladie soit à l'âge de 12 ans, elle suivait correctement son régime, une cassure de la courbe

staturale a été notée. Dans le but d'explorer ce retard statural un bilan étiologique a été fait: un âge osseux montrant un retard avec un âge osseux de 8 ans pour un âge chronologique de 12 ans, un bilan thyroïdien normal, une épreuve de stimulation de la GH normale, un caryotype révélant un syndrome de Turner en mosaïque. L'enfant a été traitée par hormone de croissance en combinaison avec le régime sans gluten permettant un gain statural de 12cm en 5 mois. A l'âge de 16 ans, elle avait une taille de 149 cm (entre -1 et -2 DS)

OBSERVATION N°2 :

M.W âgé de 8 ans, sans antécédents pathologiques, se plaint depuis l'âge de 1 an et demi d'une constipation chronique associée à des douleurs abdominales sans diarrhée chronique, ni autres troubles digestifs. L'examen physique a montré un poids à 19 kg (-2 DS), une taille à 115 cm (-1,5 DS). Le diagnostic de la maladie coéliqua a été retenu devant une sérologie coéliqua positive complétée par une biopsie duodénale qui avait montré une atrophie villositaire grade 4 de Marsh. La patiente a été mise sous un régime sans gluten strict. Au cours du suivi, nous avons noté une stagnation staturo-pondérale malgré un régime correctement suivi, la disparition des symptômes et la négativation de la sérologie coéliqua. A l'âge de 13 ans, elle avait une taille à 141 cm (-2,5 DS), nous avons alors complété par un bilan étiologique, l'âge osseux fait selon la méthode de GREULICH et PYLE a révélé un retard avec un âge osseux de 9 ans, le bilan thyroïdien était normal, une épreuve de stimulation de la GH a révélé un déficit en GH. Une IRM cérébrale était réalisée et était normale. L'exploration des autres axes hypophysaires a révélé une insuffisance surrénalienne. La patiente a été mise sous un traitement hormonal substitutif par l'hormone de croissance et Hydrocortisone avec un rattrapage statural au cours du suivi. A l'âge de 17 ans elle avait une taille à 161 cm (+0,5DS)

OBSERVATION N°3 :

C.K suivi depuis l'âge de 5 ans pour une MC dont le diagnostic a été suspecté devant un retard staturo-pondéral, il n'y avait pas de signes digestifs associés et le reste de l'examen physique était normal. La sérologie coéliqua était positive et la biopsie duodénale a montré une atrophie villositaire totale grade 5 de Marsh. L'enfant a été mis sous un régime d'exclusion au Gluten, néanmoins il n'y a pas eu un rattrapage de la croissance (taille à -2DS jusqu'à l'âge de 11ans) malgré la bonne observance du régime, et l'obtention d'une sérologie coéliqua négative. A l'âge de 13ans9mois, il avait une taille à 137,5 cm (-3DS). Nous avons complété par une évaluation endocrinienne, le dosage des hormones thyroïdiennes et surrénaliennes était normal, l'âge osseux était retardé d'une année par rapport à l'âge chronologique selon la méthode de GREULICH et PYLE, l'épreuve de stimulation de la GH- a confirmé un déficit en GH. Un traitement par l'hormone de croissance vient d'être instauré avec poursuite du régime sans gluten.

DISCUSSION :

Nos trois observations montrent que devant tout patient suivi pour MC et présentant un retard statural non amélioré par le régime d'exclusion du gluten, il faut penser aux autres causes notamment le déficit en GH dont l'association n'est pas rare.

En effet le retard statural est fréquent chez les enfants atteints de MC, bien que le mécanisme n'est pas complètement élucidé. Ce symptôme a été principalement lié à des carences nutritionnelles (7). La restriction du gluten de l'alimentation conduit généralement à un rattrapage rapide et maximal de la croissance au cours de la première année de traitement (8). Ainsi, en absence de gain en taille ou faible vitesse de croissance après avoir commencé un régime sans gluten, il faut évoquer d'autres atteintes associées notamment des anomalies endocriniennes, telles que le déficit en GH. Par conséquent une évaluation endocrinienne spécialisée est recommandée chez les patients coéliquas dont le retard statural n'a pas été rattrapé par un régime bien conduit.

La MC est associée à plusieurs endocrinopathies telles que la thyroïdite auto-immune (9), le diabète insulino-dépendant (10), sa coexistence avec un déficit en GH a également été décrite. L'insuffisance surrénalienne peut également s'associer à la MC (11), en effet l'origine peut être auto-immune ou entrer dans le cadre d'une polyendocrinopathie auto-immune (12, 13). Il a été également recommandé que les cas d'insuffisance surrénalienne devraient faire l'objet d'un dépistage de la MC, en particulier en cas de non réponse à un traitement hormonal de substitution (12, 14). Une étude italienne multicentrique menée chez 7066 enfants, a confirmé l'association du déficit en GH à la maladie coéliqua chez 16 enfants (0,23%) (15). L'un de ces patients avait le syndrome de Down et un autre patient avait un syndrome de Turner, ce qui souligne l'association de la MC avec d'autres syndromes génétiques (16, 17) comme était le cas de l'observation n°1. Lughetti et al, ont précédemment démontré la présence d'anticorps anti-hypophysaires et anti-hypothalamiques chez les patients atteints de MC et de déficit en GH suggérant ainsi une relation auto-immune (18). Ces anticorps ont été détectés chez 42% des patients atteints de MC nouvellement diagnostiqués dans une autre étude italienne (19). Il est intéressant de noter que ces niveaux élevés d'anticorps étaient associés à une petite taille, probablement médiée par une diminution du facteur de croissance analogue à l'insuline, et suggérant qu'un processus hypophysaire auto-immun peut contribuer au retard de croissance statural dans la MC. Ainsi, une évaluation de la sécrétion de GH doit être réalisée chez les patients atteints de MC qui n'améliorent pas leur vitesse de croissance après la mise en place d'un régime sans gluten durant la première année. Jusqu'à 50 % des patients qui ne rattrapent pas leur croissance staturale peuvent avoir un retard dû à un déficit en GH (20). Le traitement substitutif par l'hormone de croissance et un régime sans gluten conduit généralement à une amélioration significative comme était le cas chez tous nos patients.

CONCLUSION :

Une cause auto-immune de retard statural peut en cacher d'autres, rendant compte de la nécessité d'un suivi régulier afin de mener une démarche diagnostique complémentaire en cas de nécessité, à la recherche d'autres pathologies associées. Ainsi l'évaluation de la vitesse de croissance chez les patients suivis pour maladie coéliqua est nécessaire. En cas de persistance ou aggravation du retard de croissance malgré une bonne observance du régime sans gluten vérifiée par la sérologie coéliqua, une ré-évaluation de l'âge osseux avec recherche de causes endocriniennes et/ou génétiques est indiquée. Leur prise en charge thérapeutique précoce permettra un meilleur pronostic statural pour l'enfant.

REFERENCES

- [1] Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, et al. Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 823-36.
- [2] Ben Hariz M, Kallel-Sellami M, Kallel L, Lahmer A, Halioui S, Bouraoui S, Laater A, Sliti A, Mahjoub A, Zouari B, Makni S, Maherzi A. Prevalence of celiac disease in Tunisia: mass-screening study in schoolchildren. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 687-94
- [3] Volta U, Caio G, Stanghellini V, De Giorgio R. The changing clinical profile of celiac disease: a 15-year experience (1998-2012) in an Italian referral center. *BMC Gastroenterol* 2014; 14:194.
- [4] Aggarwal S, Lebowitz B, Green PH. Screening for celiac disease in average-risk and high-risk populations. *Therap Adv Gastroenterol* 2012; 5: 37-47.
- [5] Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, 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* 2020;70:141-56
- [6] Hasni Y, Baya W, Chemitti S et al, Association maladie coéliqua et déficit en hormone de croissance. *Annales d'Endocrinologie* 2018; 79:339
- [7] Catassi C, Fasano. A coeliac disease as a cause of growth retardation in childhood. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16:445-449
- [8] Damen GM, Boersma B, Wit JM, Heymans HS. Catch-up growth in 60 children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 19: 394-400.
- [9] Spadaccino AC, Basso D, Chiarelli S, Albergoni MP, D'Odorico A, Plebani M, Pedini B, Lazzarotto F, Betterle C. Celiac disease in North Italian patients with autoimmune thyroid diseases. *Autoimmunity* 2008; 41: 116-121.
- [10] Sigurs N, Johansson C, Elfstrand PO, Viander M, Lanner A. Prevalence of coeliac disease in diabetic children and adolescents in Sweden. *Acta Paediatr* 1993; 82: 748-751.
- [11] Goudie RB, Stuart-Smith DA, Boyle IT, Ferguson A. Serological diagnosis of idiopathic Addison's disease in patients on prolonged prednisolone therapy for steatorrhea. *Lancet* 1969; i: 186-188.
- [12] Elfström P, Montgomery SM, Kämpe O, Ekborn A, Ludvigsson JF. Risk of primary adrenal insufficiency in patients with celiac disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3595-98.
- [13] Lakhotia M, Pahadia HR, Kumar H, Singh J, Tak S. A Case of Autoimmune Polyglandular Syndrome (APS) Type II with Hypothyroidism, Hypoadrenalism, and Celiac Disease A Rare Combination. *J Clin Diagn Res* 2015; 9: OD01-OD03
- [14] Myhre AG, Aarsetøy H, Undlien DE, Hovdenak N, Aksnes L, Husebye ES. High frequency of coeliac disease among patients with autoimmune adrenocortical failure. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 511-15.
- [15] Giovenale D, Meazza C, Cardinale GM, Sposito M, Mastrangelo C, Messini B, Citro G, Delvecchio M, Di Maio S, Bozzola M. The prevalence of growth hormone deficiency and celiac disease in short children. *Clin Med Res* 2006; 4: 180-183
- [16] Zachor DA, Mroczek-Musulman E, Brown P. Prevalence of celiac disease in Down syndrome in the United States. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 275-279.
- [17] Giannotti A, Tiberio G, Castro M, Virgili F, Colistro F, Ferretti F, Digilio MC, Gambarara M, Dallapiccola B. Coeliac disease in Williams syndrome. *J Med Genet* 2001; 38: 767-768.
- [18] Iughetti L, De Bellis A, Predieri B, Bizzarre A, De Simone M, Balli F, Bellastella A, Bernasconi S. Growth hormone impaired secretion and antipituitary antibodies in patients with coeliac disease and poor catch-up growth after a long gluten-free diet period: a causal association? *Eur J Pediatr* 2006; 165: 897-903.
- [19] Delvecchio M, De Bellis A, Francavilla R, Rutigliano V, Predieri B, Indrio F, De Venuto D, Sinisi AA, Bizzarro A, Bellastella A, Iughetti L, Cavallo L. Anti-pituitary antibodies in children with newly diagnosed celiac disease: a novel finding contributing to linear growth impairment. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 691-96.
- [20] Bozzola M, Giovenale D, Bozzola E, Meazza C, Martinetti M, Tinelli C, Corazza GR. Growth hormone deficiency and coeliac disease: an unusual association. *Clin Endocrinol* 2005; 62: 372-375.