

## Le diagnostic de la maladie cœliaque au laboratoire : recommandations actuelles

Xavier Bossuyt<sup>a,\*</sup>

### 1. Introduction

La maladie cœliaque est une entéropathie chronique médiée par le système immunitaire et déclenchée par les protéines du gluten présentes dans le blé ou par des protéines apparentées de l'avoine ou du seigle. La maladie cœliaque est associée aux allèles de susceptibilité HLA-DQ2 et HLA-DQ8. La prévalence de la maladie (symptomatique et non symptomatique) est estimée à environ 1 % [1].

#### 1.1. Présentation clinique

Les symptômes classiques (gastro-intestinaux) de la maladie cœliaque comprennent diarrhée, distension abdominale, douleurs abdominales, météorisme, vomissements, constipation, anorexie [1-3]. Mais des symptômes non gastro-intestinaux sont fréquemment rencontrés et doivent être reconnus [1-3]. Une anémie par carence martiale est fréquemment observée et peut constituer le seul signe inaugural. D'autres présentations sont le retard staturopondéral chez l'enfant, des troubles de la fertilité, des ulcérations buccales récidivantes, des altérations de l'émail dentaire, l'ostéoporose, la fatigue, la léthargie, la malnutrition et une élévation des transaminases. Les patients atteints de maladie cœliaque peuvent également souffrir de troubles neurologiques (ataxie cérébelleuse, par exemple). La dermatite herpétiforme en constitue également une manifestation extra-intestinale.

La maladie cœliaque peut être associée au déficit en IgA, à la trisomie 21 et à des maladies auto-immunes comme le diabète de type 1 ou une thyroïdopathie auto-immune [1-3]. Certains sujets ont une atrophie villositaire mais sans aucune manifestation clinique.

#### 1.2. Les marqueurs sérologiques

La transglutaminase tissulaire (TG2 ou tTG) intestinale est l'autoantigène majeur dans la maladie cœliaque.

Elle est très abondante dans le chorion de la muqueuse intestinale et catalyse la désamidation et la transamidation (cross-linking) des peptides de la gliadine [4, 5]. Les peptides désamidés de la gliadine ont une forte affinité pour les molécules HLA-DQ2 et HLA-DQ8. Présentés par ces molécules, les peptides désamidés de la gliadine sont reconnus spécifiquement par des cellules T [4]. Les liaisons (cross-linking) de la gliadine désamidée avec la tTG pourraient jouer un rôle dans l'induction des anticorps [5].

La tTG est l'antigène cible des anticorps anti-endomysium (EmA), que l'on sait très spécifiques de la maladie cœliaque. De nombreux tests en phase solide pour la détection des anticorps anti-transglutaminase tissulaire sont disponibles. Les IgA anti-tTG (et EmA) sont des marqueurs sérologiques très sensibles (90-95 %) et très spécifiques (au moins 95 %) pour le diagnostic de maladie cœliaque [6, 7].

Outre les EmA et les anticorps anti-tTG, des anticorps contre des formes désamidées de la gliadine sont également spécifiques de la maladie cœliaque. Les performances (sensibilité, spécificité) de ces anticorps anti-peptides désamidés de la gliadine (DPG) sont supérieures à celles des anticorps anti-gliadine [8-11]. Les taux élevés d'IgG anti-DPG ont en particulier une forte spécificité [10, 11].

La recherche d'IgG EmA, anti-tTG ou anti-DPG est indiquée pour le diagnostic de maladie cœliaque chez les sujets porteurs d'un déficit en IgA. Seuls de rares patients atteints de maladie cœliaque sont séronégatifs. La sérologie peut être utilisée pour surveiller la réponse au régime sans gluten. Le titre des anticorps diminue quand ce régime est bien suivi, et ils deviennent habituellement indétectables au bout de six à douze mois.

#### 1.3. Histologie, typage HLA

Des biopsies de la partie proximale de l'intestin grêle sont indiquées chez les sujets qui ont une sérologie positive et chez les patients qui présentent des symptômes évocateurs de maladie cœliaque. Les lésions histologiques caractéristiques sont une infiltration lymphocytaire de la lamina propria, une hyperplasie des cryptes et une atrophie villositaire. Le stade Marsh 0 indique l'absence d'anomalie, Marsh I une infiltration lymphocytaire avec une architecture normale de la muqueuse, Marsh II des signes de lymphocytose et d'hyperplasie cryptique, et Marsh III des lésions d'atrophie villositaire [12, 13].

Presque tous les patients cœliaques expriment les molécules HLA-DQ2, codées par les allèles A1\*05 et B1\*02, (+/- 95 % des patients), ou HLA-DQ2, codées par

<sup>a</sup> Laboratory medicine, immunology

Universitaire Ziekenhuizen Leuven

Herestraat 49

B-3000 Leuven

Belgique

\* Correspondance

xavier.bossuyt@uzleuven.be

les allèles A1\*03 et B1\*0302, (la majorité des autres patients) [14, 15]. Le typage HLA peut être utile chez les patients séronégatifs, chez les patients pour qui les résultats histologiques sont équivoques et le diagnostic incertain, et chez les patients sous régime sans gluten. Un résultat négatif pour la recherche de HLA-DQ2 et HLA-DQ8 a une valeur prédictive négative élevée. En revanche la présence de HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 n'a qu'une faible valeur prédictive positive: en effet ces molécules sont présentes dans environ 30 % de la population générale, et la maladie cœliaque ne touche qu'environ 1 personne sur 30 exprimant ces molécules. Ainsi, le rôle essentiel du typage HLA-DQ est d'exclure le diagnostic de maladie cœliaque ou de le rendre peu probable.

## 1.4. Traitement

Le traitement de la maladie cœliaque repose sur le régime sans gluten définitif. Il ne doit pas être instauré avant que le diagnostic ait été posé avec certitude [1].

## 2. Recommandations pour le diagnostic

Les premiers critères diagnostiques de la maladie cœliaque ont été définis par la Société européenne de gastroentérologie et nutrition pédiatriques (European Society for paediatric gastroenterology, and nutrition: ESPGAN) en 1970. Trois biopsies duodénales successives étaient requises, montrant (i) une atrophie villositaire initiale, (ii) une rémission histologique sous régime sans gluten, et (iii) une récurrence histologique lors d'une réintroduction du gluten [16]. À partir de 1990, les critères révisés de l'ESPGAN ont supprimé la succession des biopsies si les biopsies initiales montraient une atrophie villositaire et si une rémission clinique était observée après la mise en place du régime sans gluten [17]. La présence d'anticorps spécifiques de la maladie, de classe IgA, au moment du diagnostic et leur disparition parallèlement à la réponse clinique au régime sans gluten renforcent le diagnostic [17].

Récemment, la Société européenne de gastro-entérologie, hépatologie et nutrition pédiatriques (European Society for paediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition: ESPGHAN), ainsi que le Collège américain de gastro-entérologie (American College of gastroenterology: ACG) ont établi de nouvelles recommandations pour le diagnostic de la maladie cœliaque [18, 19]. Ce sont ces nouvelles recommandations que nous allons passer en revue et discuter.

### 2.1. Recommandations cliniques du Collège américain de gastro-entérologie (ACG) pour la maladie cœliaque

En 2013, l'ACG a publié de nouvelles recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de maladie cœliaque [18]. Ces recommandations indiquent que le diagnostic de maladie cœliaque doit reposer sur un ensemble d'éléments: anamnèse, examen clinique, sérologie et endoscopie digestive haute avec plusieurs biopsies du duodénum. Les seuls symptômes

gastroentérologiques ne permettent pas de différencier avec certitude une maladie cœliaque d'autres maladies (par exemple d'un syndrome du côlon irritable). Les recommandations de l'ACG sont résumées ci-dessous.

- La recherche des IgA anti-tTG doit être privilégiée pour rechercher une maladie cœliaque chez des sujets de plus de deux ans.
- Devant une forte probabilité de maladie cœliaque et lorsqu'un déficit en IgA est suspecté, un dosage des IgA totales doit être réalisé. Chez les patients ayant un déficit partiel ou total en IgA, la recherche d'IgG (anti-DPG, anti-tTG, EmA) doit être réalisée. Une autre possibilité est de rechercher en parallèle des anticorps de classes IgA et IgG. Le déficit en IgA est plus fréquent chez les patients cœliaques (2-3 %) que dans la population générale (entre 1 pour 400 et 1 pour 600). D'autres maladies associées à un déficit en IgA et qui peuvent entraîner une atrophie villositaire comprennent la giardiase, le syndrome de prolifération bactérienne de l'intestin grêle et le déficit immunitaire commun variable.
- En cas de sérologie négative et s'il existe une forte suspicion de maladie cœliaque, les biopsies intestinales doivent être pratiquées.
- Tous les tests sérologiques doivent être réalisés chez des patients ayant un régime contenant du gluten.
- La recherche d'anticorps dirigés contre la gliadine native n'est pas recommandée.
- L'utilisation d'une combinaison de tests pour la maladie cœliaque à la place des IgA anti-tTG n'est pas recommandée. Cela peut augmenter à la marge la sensibilité mais cela réduit la spécificité, sauf si tous les résultats sont positifs (dans ce cas la spécificité est augmentée mais au prix d'une réduction de la sensibilité).
- Pour le dépistage de la maladie cœliaque chez des enfants de moins de deux ans, les IgA anti-tTG devraient être associés aux IgA et IgG anti-DPG.

Ces recommandations indiquent que les endoscopies digestives hautes avec des biopsies de l'intestin grêle constituent un élément critique de la démarche diagnostique chez des sujets suspects de maladie cœliaque, et que plusieurs biopsies (deux du bulbe et quatre du duodénum distal) doivent être réalisées pour poser le diagnostic. Une sérologie positive associée à l'atrophie villositaire confirme le diagnostic. Une faible proportion de patients porteurs d'une maladie cœliaque confirmée par la biopsie ont une sérologie négative. D'autre part, il existe des atrophies villositaires qui ne sont pas d'origine cœliaque: la sprue tropicale, le syndrome de prolifération bactérienne de l'intestin grêle, l'entéropathie auto-immune, la sprue hypogammaglobulinémique, les entéropathies médicamenteuses, la maladie de Whipple, la sprue collagène, la maladie de Crohn, l'entérite éosinophile, le lymphome intestinal, la tuberculose intestinale, des entérites infectieuses (par exemple la giardiase), la maladie du greffon contre l'hôte, la malnutrition, l'entéropathie du syndrome d'immunodéficience acquise. Le typage HLA et la réponse histologique au régime sans gluten peuvent aider à éliminer ou à confirmer le diagnostic de maladie cœliaque chez des patients séronégatifs.

## 2.2. Recommandations de la Société européenne de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatriques (ESPGHAN) pour le diagnostic de maladie cœliaque

L'ESPGHAN [19] définit deux groupes de patients avec des démarches différentes pour le diagnostic de maladie cœliaque : les enfants qui présentent des symptômes évocateurs de la maladie, et les enfants asymptomatiques mais à risque de maladie cœliaque.

**2.2.1. Démarche diagnostique chez un enfant ou un adolescent présentant des symptômes ou des signes cliniques évocateurs de maladie cœliaque** (diarrhée chronique ou intermittente, trouble de la croissance staturopondérale, perte de poids, retard pubertaire, aménorrhée, anémie ferriprive, nausées ou vomissements, douleurs abdominales chroniques, météorisme, constipation chronique, fatigue chronique, aphtose récurrente, ulcérations buccales, éruption de type dermatite herpétiforme, fractures causées par des traumatismes minimes, ostéopénie, ostéoporose, anomalies des tests biochimiques hépatiques). La démarche initiale chez des patients symptomatiques et consommant du gluten consiste à rechercher des IgA anti-tTG (bonnes performances diagnostiques, faible coût, largement disponible). Les IgA sériques totales doivent être également dosées. Chez les sujets ayant de faibles taux d'IgA totales (< 0,2 g/L), des anticorps spécifiques de la maladie cœliaque (anti-DPG, anti-tTG, EmA) de classe IgG doivent être quantifiés. À la place du dosage des IgA sériques totales, une recherche des IgG anti-DPG peut être réalisée.

La recherche des anticorps anti-DPG peut être utilisée chez des patients présentant des symptômes très évocateurs de maladie cœliaque mais séronégatifs pour les anticorps anti-tTG ou EmA, en particulier chez les enfants de moins de deux ans. La recherche d'anticorps contre la gliadine native ne doit pas être utilisée pour le diagnostic de maladie cœliaque.

Si les IgA anti-tTG sont absentes et si le taux des IgA totales sériques est normal pour l'âge (ou si les IgG anti-DPG sont absentes), il est peu probable qu'une maladie cœliaque soit la cause des symptômes observés. Cependant, certaines conditions dans lesquelles les recherches d'anticorps anti-tTG peuvent donner des résultats faussement négatifs doivent être évoquées. Elles comprennent un régime pauvre en gluten, une entéropathie avec pertes de protéines, la prise de médicaments immunosuppresseurs, et un âge inférieur à deux ans. Si les symptômes sont sévères, des biopsies intestinales peuvent être nécessaires.

Si la recherche des IgA anti-tTG est positive, la suite de la démarche dépend de leur taux.

- Les patients ayant des taux inférieurs à dix fois la limite supérieure des valeurs normales (LSN) (avec des tests utilisant des courbes de calibration) doivent bénéficier d'une endoscopie haute avec des biopsies. Si l'histologie montre des lésions compatibles avec une maladie cœliaque (Marsh 2-3), le diagnostic est confirmé. Si l'histologie est normale (Marsh 0) ou montre seulement une lymphocytose intraépithéliale (> 25 lymphocytes pour 100 cellules épithéliales, Marsh 1), d'autres explorations

doivent être effectuées avant de pouvoir retenir le diagnostic de maladie cœliaque.

- Chez des patients ayant des taux d'IgA anti-tTG supérieurs à dix fois la LSN (avec des tests utilisant des courbes de calibration), une option consiste à poursuivre les tests de laboratoire (EmA, HLA) afin d'établir le diagnostic de maladie cœliaque sans effectuer de biopsies. Si la recherche des EmA dans un nouveau prélèvement sanguin est positive, le diagnostic peut être retenu et l'enfant mis sous régime sans gluten. Chez les patients considérés comme cœliaques mais qui n'ont pas eu de biopsies intestinales, il est conseillé de faire un typage HLA pour renforcer le diagnostic.

**2.2.2. Démarche diagnostique chez un enfant ou un adolescent asymptomatique mais à risque de maladie cœliaque** (diabète de type 1, trisomie 21, thyroïdopathie auto-immune, syndrome de Turner, syndrome de Williams, déficit sélectif en IgA, hépatopathie auto-immune, sujet apparenté au premier degré à un patient cœliaque). Pour ces groupes à risque, il est recommandé de commencer la démarche diagnostique par un typage HLA, si ce test est disponible. L'absence de HLA-DQ2 et HLA-DQ8 rend le diagnostic de maladie cœliaque peu probable et il n'est pas nécessaire de poursuivre les investigations en ce sens. Si le patient n'exprime ni HLA-DQ2 ni HLA-DQ8, ou si le typage HLA n'a pas pu être réalisé, il faut effectuer une recherche d'IgA anti-tTG et un dosage des IgA totales (de préférence pas avant l'âge de deux ans).

- Si la sérologie est négative, il est recommandé de refaire une recherche des anticorps spécifiques de la maladie cœliaque dans un délai de deux à trois ans.
- Si la sérologie est positive, des biopsies duodénales doivent être réalisées. Pour éviter des biopsies inutiles chez des sujets ayant des taux faibles d'anticorps spécifiques de la maladie cœliaque (< 3 fois la LSN), il est recommandé de rechercher des EmA. Si le résultat de ce test est positif, des biopsies duodénales doivent être réalisées. Si le résultat de la recherche des EmA est négatif, les tests sérologiques doivent être répétés tous les trois à six mois, sous régime contenant du gluten.

## 2.3. Discussion

Pendant de nombreuses années, les biopsies duodénales ont constitué le « gold standard » du diagnostic de maladie cœliaque. Elles sont encore la clé de voûte des recommandations de l'ACG. Cependant elles ont leurs inconvénients et nécessitent une procédure invasive. En 2012, l'ESPGHAN a produit de nouvelles recommandations diagnostiques dans lesquelles les biopsies duodénales ne sont plus obligatoires chez les enfants qui réunissent les critères suivants : symptômes évocateurs de maladie cœliaque, taux d'IgA anti-tTG supérieur à dix fois la LSN, confirmé par la mise en évidence d'EmA dans un nouveau prélèvement, et expression de HLA-DQ2. Ces recommandations de l'ESPGHAN reposent sur les travaux de Vivas et al. [20], Hill et Homes [21], et Dahlbom et al. [22].

- Dans une étude prospective, Vivas et al. [20] ont inclus 324 patients atteints de maladie cœliaque (97 enfants et 227 adultes). Ils ont observé que les taux d'IgA anti-tTG étaient corrélés aux stades de Marsh, et que la

présence de ces anticorps était un prédicteur indépendant de lésions Marsh 3 (contrairement à l'âge ou à la présentation clinique). Les adultes avaient des lésions d'atrophie moins sévères et des taux d'anticorps plus bas que les enfants. Avec une valeur seuil d'IgA anti-tTG à 30 U (Celikey, Phadia), le diagnostic de maladie cœliaque aurait pu être retenu sans effectuer de biopsies chez 53 % des adultes et jusqu'à 95 % des enfants. Les auteurs concluaient que des taux très élevés d'anticorps anti-tTG pourraient suffire pour poser le diagnostic de maladie cœliaque chez les enfants.

- Hill et Holmes [21] ont étudié 146 adultes chez qui les résultats des biopsies et des anticorps anti-tTG (Celikey, Phadia) étaient disponibles. Parmi eux, 139 avaient une maladie cœliaque. Sept patients avaient des taux d'IgA anti-tTG compris entre 10 et 30 U et des biopsies normales. Cinq d'entre eux avaient des EmA. Tous les patients avec des taux d'anticorps anti-tTG > 30 U (soit 10 fois la LSN) avaient des lésions intestinales caractéristiques. Dans une deuxième partie de l'étude, sur 102 nouveaux patients atteints de maladie cœliaque, 65 (58 %) avaient également des taux d'anticorps supérieurs à 30 U. Les auteurs concluaient qu'il était possible de définir un taux d'IgA anti-tTG ayant une valeur prédictive positive de 100 %.
- Dahlbom et al. [22] ont étudié les IgA et IgG anti-tTG chez 170 patients atteints de maladie cœliaque (52 enfants avec malabsorption sévère, 59 enfants avec des symptômes modérés et 59 adultes), 134 patients atteints de dermatite herpétiforme et 131 contrôles. Les taux des IgA et IgG anti-tTG (Celikey, Phadia) étaient plus élevés chez les enfants présentant une malabsorption sévère. Des taux élevés à la fois d'IgA et d'IgG anti-tTG étaient associés à une atrophie villositaire plus sévère avec une spécificité de 99 % pour des lésions de stade Marsh IIIb-IIIc (muqueuse plate). Les auteurs concluaient que les taux élevés d'IgA et d'IgG anti-tTG étaient associés au stade d'atrophie villositaire et à une présentation clinique plus sévère, et que la combinaison des IgA et IgG anti-tTG permettait de prédire l'atrophie villositaire de façon non invasive et avec une grande fiabilité.  
Après la publication des recommandations de l'ESPGHAN en 2012, plusieurs études évaluant ces recommandations ont été publiées. Elles sont résumées ci-dessous.
- Alessio et al. [23] ont réalisé une analyse rétrospective sur 412 patients consécutifs (âgés de 10 mois à 72 ans) ayant subi des biopsies intestinales pour suspicion de maladie cœliaque. Chez 396 patients (96,1 %) les résultats histologiques étaient en faveur d'une maladie cœliaque (Marsh  $\geq$  2). Une élévation du taux des IgA anti-tTG à au moins sept fois la LSN, quel que soit le test utilisé (Phadia, Orgentec, Eurospital), avait une valeur prédictive positive de 100 % pour un stade de Marsh  $\geq$  2, et des taux  $\geq$  20 fois la LSN permettaient d'identifier les patients porteurs d'une atrophie de stade Marsh III avec une spécificité de 99,8 %.
- Vermeersch et al. [24] ont évalué l'exactitude de la recommandation de l'ESPGHAN selon laquelle les biopsies duodénales ne sont plus nécessaires si les patients ont des symptômes évocateurs de maladie cœliaque et des taux d'IgA anti-tTG  $\geq$  10 fois la LSN.

L'étude a été conduite dans une population bien caractérisée en utilisant différents tests commerciaux (Bio-Rad, INOVA, Genesis et Thermo Fisher). Les taux d'IgA anti-tTG ont été mesurés dans le sérum de 104 patients consécutifs, enfants et adultes, qui n'avaient pas de déficit en IgA et chez qui le diagnostic de maladie cœliaque avait été retenu, et dans le sérum de 537 sujets contrôles consécutifs qui n'avaient pas de maladie cœliaque mais avaient subi des biopsies intestinales. Le rapport de vraisemblance (probabilité d'un résultat donné chez des patients divisée par la probabilité du même résultat chez des sujets contrôles) pour la maladie cœliaque augmentait avec le taux des IgA anti-tTG, quel que soit le test utilisé. Selon le test, ce rapport variait de 111 à 294 pour des taux d'IgA anti-tTG  $\geq$  10 fois la LSN. Le pourcentage de patients atteints de maladie cœliaque et ayant des taux d'IgA anti-tTG  $\geq$  10 fois la LSN variait de 41 % à 61 % en fonction du test. Chez les patients qui avaient une forte probabilité pré-test d'avoir une maladie cœliaque et des taux d'IgA anti-tTG  $\geq$  10 fois la LSN, la probabilité post-test était plus élevée, ce qui apportait une aide à la décision clinique. Les auteurs suggéraient qu'il pourrait être préférable de définir des valeurs seuils pour les taux d'IgA anti-tTG, sur la base d'un rapport de vraisemblance prédéfini ou d'une probabilité post-test, plutôt que d'utiliser des multiples de la limite supérieure des valeurs normales.

- Klapp et al. [25] ont réalisé une étude rétrospective sur 150 enfants symptomatiques avec une suspicion de maladie cœliaque et chez qui des biopsies duodénales, des recherches d'IgA anti-tTG et EmA, et un typage HLA avaient été effectués. Le triple test (TT) était positif lorsqu'un taux d'IgA anti-tTG  $\geq$  10 fois la LSN était associé à la présence d'EmA et de HLA-DQ2/DQ8. Sur les 150 patients, 116 avaient un TT positif. Parmi ces 116, 113 (97,4 %) avaient des lésions histologiques de stade Marsh 2/3 et avaient été considérés comme cœliaques. Les 3 autres (2,6 %) avaient des lésions de stade Marsh 0/1. Cependant, au cours du suivi, chacun de ces trois enfants développa des lésions histologiques après une réintroduction du gluten. Ainsi cette étude suggère que, chez des enfants symptomatiques et ayant un TT positif, le diagnostic de maladie cœliaque peut être établi indépendamment des données histologiques. Un patient non cœliaque avait un taux d'IgA anti-tTG  $\geq$  10 fois la LSN mais n'avait pas d'EmA; le diagnostic retenu chez lui était une allergie aux protéines du lait de vache. Un autre avait un taux d'IgA anti-tTG  $\geq$  10 fois la LSN et des EmA, mais n'exprimait pas HLA-DQ2/DQ8; le même diagnostic d'allergie aux protéines du lait de vache fut retenu chez lui.
- Kurppa et al. [26] ont évalué l'utilité des nouveaux critères de l'ESPGHAN en recherchant des anticorps anti-tTG, à l'aide du test utilisant la tTG extraite d'hématies humaines (RBC-TG2, INOVA), dans une large cohorte d'enfants et d'adultes appartenant à des groupes à risque. Ils ont observé que les taux élevés (> 5 fois la LSN) d'anticorps mesurés par ce test avaient une bonne valeur prédictive positive (94 %) et étaient bien corrélés avec les résultats d'autres tests (Celikey Phadia et EmA) et avec la présence des groupes HLA associés à la maladie cœliaque.

En revanche, pour les taux faibles ou modérés obtenus avec le test RBC-TG2, ces corrélations étaient faibles et la valeur pronostique insatisfaisante.

- Nevoral et al. [27] ont analysé l'intérêt de la combinaison des tests sérologiques et des symptômes cliniques pour le diagnostic de maladie cœliaque, selon les nouveaux critères de l'ESPGHAN. Les dossiers de 345 enfants ou adolescents, âgés de 16 mois à 19 ans, qui avaient été examinés pour une suspicion de maladie cœliaque ont été revus. Les symptômes cliniques ont été réévalués et des recherches d'IgA anti-tTG et EmA ainsi que des biopsies intestinales ont été réalisées chez tous les patients. Le typage HLA n'a pas été inclus. Chez les patients asymptomatiques mais ayant des EmA et un taux d'IgA anti-tTG > 10 fois la LSN, la spécificité de ces tests pour prédire des lésions histologiques Marsh 2-3 n'était que de 85 %. En revanche, chez les patients symptomatiques, cette spécificité était de 99 %. Les auteurs concluaient que, du fait des performances de la combinaison des tests sérologiques et des symptômes cliniques pour retenir le diagnostic de maladie cœliaque, les nouvelles recommandations de l'ESPGHAN semblaient applicables, même en l'absence de typage HLA. Dans cette étude, les biopsies intestinales auraient pu être évitées chez 28 % des patients.
- Egner et al. (organiseurs du programme de contrôle de qualité externe de l'UKNEQAS) ont exprimé des préoccupations concernant l'utilisation de multiples de la LSN [28]. Ils ont mis en garde contre les risques d'erreurs si cette pratique était généralisée à toutes les méthodes et à tous les laboratoires. Ils ont illustré la variabilité intertechnique à partir des données du contrôle de qualité externe. Ils indiquent que la variabilité est telle qu'il n'est pas possible de distinguer avec fiabilité 6xLSN de 14xLSN pour de nombreux laboratoires utilisant le même kit de dosage et le même échantillon. Ils concluaient que cette nouvelle directive est trop générale pour être appliquée à tous les réactifs commerciaux de quantification des anticorps anti-tTG et ne peut donc pas être transposée à l'ensemble des laboratoires. Ils critiquaient également le fait que, dans les recommandations de l'ESPGHAN pour le dépistage chez des sujets asymptomatiques, c'est le test le moins spécifique et le plus coûteux (HLA-DQ) qui a été placé en tête de l'algorithme. Ils conseillaient aux cliniciens de se demander si un test plus spécifique,

moins cher et de sensibilité équivalente (EmA) ne serait pas préférable en termes de coût.

- Beltran et al. [29] ont analysé rétrospectivement les données de laboratoire pour rechercher s'il existait une relation entre les taux d'anticorps anti-tTG et le stade histologique Marsh 3 dans une population séropositive d'adultes et d'enfants dans un même centre. Sur 202 patients séropositifs ayant eu des biopsies, ils ont pu définir une valeur seuil du taux d'anticorps anti-tTG ayant une spécificité de 100 % pour le stade Marsh 3 : 10 fois la LSN pour la méthode utilisée (QuantaLite R h-tTG IgA ELISA, Inova). Ceci confirme que des taux élevés d'anticorps anti-tTG ont une forte valeur prédictive pour l'atrophie villositaire, aussi bien chez les adultes que chez les enfants. Ces auteurs ont également rapporté des données de l'UKNEQAS montrant une très grande dispersion des résultats et un faible consensus aussi bien entre les méthodes qu'entre laboratoires utilisant la même méthode. Les auteurs concluaient que la définition des valeurs seuils devant conduire aux biopsies devait être validée localement, et que l'harmonisation des tests de quantification des anticorps anti-tTG était une priorité.

### 3. Conclusion

Alors que les recommandations de 2013 de l'ACG considéraient que les biopsies duodénales sont essentielles pour le diagnostic de maladie cœliaque, l'ESPGHAN soulève la question de savoir si ces biopsies pourraient être évitées dans certaines circonstances cliniques. Selon les recommandations cliniques de l'ESPGHAN de 2012, les biopsies d'intestin grêle ne sont plus obligatoires pour le diagnostic de maladie cœliaque chez les patients présentant certains critères spécifiques (par exemple des taux élevés d'anticorps anti-tTG). Plusieurs études ont confirmé que plus le taux de ces anticorps était élevé, plus la probabilité de maladie cœliaque était grande. Cependant, des préoccupations ont été formulées concernant le manque de standardisation entre les techniques qui rend difficile d'harmoniser les résultats intertechniques. Des études prospectives sont nécessaires pour valider les recommandations de l'ESPGHAN.

**Déclaration d'intérêts :** l'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

### Références

- [1] Alaedini A, Green PH. Narrative review: celiac disease: understanding a complex autoimmune disorder. *Ann Intern Med* 2005;142:289-98.
- [2] Dewar DH, Ciclitira PJ. Clinical features and diagnosis of celiac disease. *Gastroenterology* 2005;128:S19-S24.
- [3] Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology* 2005;128:S68-S73.
- [4] Kagnoff MF. Overview and pathogenesis of celiac disease. *Gastroenterology* 2005;128:S10-S18.
- [5] Skovbjerg H, Koch C, Anthonson D, et al. Deamidation and cross-linking of gliadin peptides by transglutaminases and the relation to celiac disease. *Biochim Biophys Acta* 2004;1690(3):220-30.

- [6] Van Meensel B, Hiele M, Hoffman I, et al. Diagnostic accuracy of ten second-generation (human) tissue transglutaminase antibody assays in celiac disease. *Clin Chem* 2004;50:2125-35.
- [7] Hill ID. What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations? *Gastroenterology* 2005;128:S25-S32.
- [8] Agardh D. Antibodies against synthetic deamidated gliadin peptides and tissue transglutaminase for the identification of childhood celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(11):1276-81.
- [9] Volta U, Granito A, Parisi C, et al. Deamidated gliadin peptide antibodies as a routine test for celiac disease: a prospective analysis. *J Clin Gastroenterol* 2010;44(3):186-90.
- [10] Vermeersch P, Geboes K, Mariën G, et al. Diagnostic performance of IgG anti-deamidated gliadin peptide antibody assays is comparable to IgA anti-tTG in celiac disease. *Clin Chim Acta* 2010;411(13-14):931-5.

- [11] Tonutti E, Visentini D, Picierno A, et al. Diagnostic efficacy of the ELISA test for the detection of deamidated anti-gliadin peptide antibodies in the diagnosis and monitoring of celiac disease. *J Clin Lab Anal* 2009;23(3):165-71.
- [12] Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* 1992;102:330-54.
- [13] Oberhuber G. Histopathology of celiac disease. *Biomed Pharmacother* 2000;54:368-72.
- [14] Sollid LM, Markussen G, Ek J, et al. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. *J Exp Med* 1989;169(1):345-50.
- [15] Karel K, Louka AS, Moodie SJ, et al.; European genetics cluster on celiac disease. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1\*05-DQB1\*02 (DQ2) heterodimer: results from the European genetics cluster on celiac disease. *Hum Immunol* 2003;64(4):469-77.
- [16] Meeuwisse GW. Diagnostic criteria in coeliac disease. *Acta Paediatr Scand* 1970;59:461-3.
- [17] Working group of European society of paediatric gastroenterology and nutrition. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. *Arch Dis Child* 1990;65:909-11.
- [18] Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108(5):656-76.
- [19] Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. ESPGHAN Working group on coeliac disease diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology committee; European Society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition. European society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54(1):136-60.
- [20] Vivas S, Ruiz de Morales JG, Riestra S, et al. Duodenal biopsy may be avoided when high transglutaminase antibody titers are present. *World J Gastroenterol* 2009;15(38):4775-80.
- [21] Hill PG, Holmes GKT. Coeliac disease: a biopsy is not always necessary for diagnosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27(7):572-7.
- [22] Dahlbom I, Korponay-Szabó IR, Kovács JB, et al. Prediction of clinical and mucosal severity of coeliac disease and dermatitis herpetiformis by quantification of IgA/IgG serum antibodies to tissue transglutaminase. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50(2):140-6.
- [23] Alessio MG, Tonutti E, Brusca I, et al.; Study Group on Autoimmune Diseases of Italian Society of Laboratory Medicine. Correlation between IgA tissue transglutaminase antibody ratio and histological finding in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55(1):44-9.
- [24] Vermeersch P, Geboes K, Mariën G, et al. Defining thresholds of antibody levels improves diagnosis of celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(4):398-403.
- [25] Klapp G, Masip E, Bolonio M, et al. Celiac disease: the new proposed ESPGHAN diagnostic criteria do work well in a selected population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:251-6.
- [26] Kurppa K, Salminen J, Ukkola A, et al. Utility of the new ESPGHAN criteria for the diagnosis of celiac disease in at-risk groups. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54(3):387-91.
- [27] Nevala J, Kotalova R, Hradsky O, et al. Symptom positivity is essential for omitting biopsy in children with suspected celiac disease according to the new ESPGHAN guidelines. *Eur J Pediatr*. 2013;doi: 10.1007/s00431-013-2215-0 [Epub ahead of print].
- [28] Egner W, Shrimpton A, Sargur R, et al. ESPGHAN guidance on coeliac disease 2012: multiples of ULN for decision making do not harmonise assay performance across centres. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55(6):733-5.
- [29] Beltran L, Koenig M, Egner W, et al. High-titre circulating TTG2 antibodies predict small bowel villous atrophy, but decision cut-off limits must be locally validated. *Clin Exp Immunol*. 2013;doi: 10.1111/cei.12249 [Epub ahead of print].