



# **Le diagnostic de la maladie coeliaque au laboratoire: recommandations actuelles**

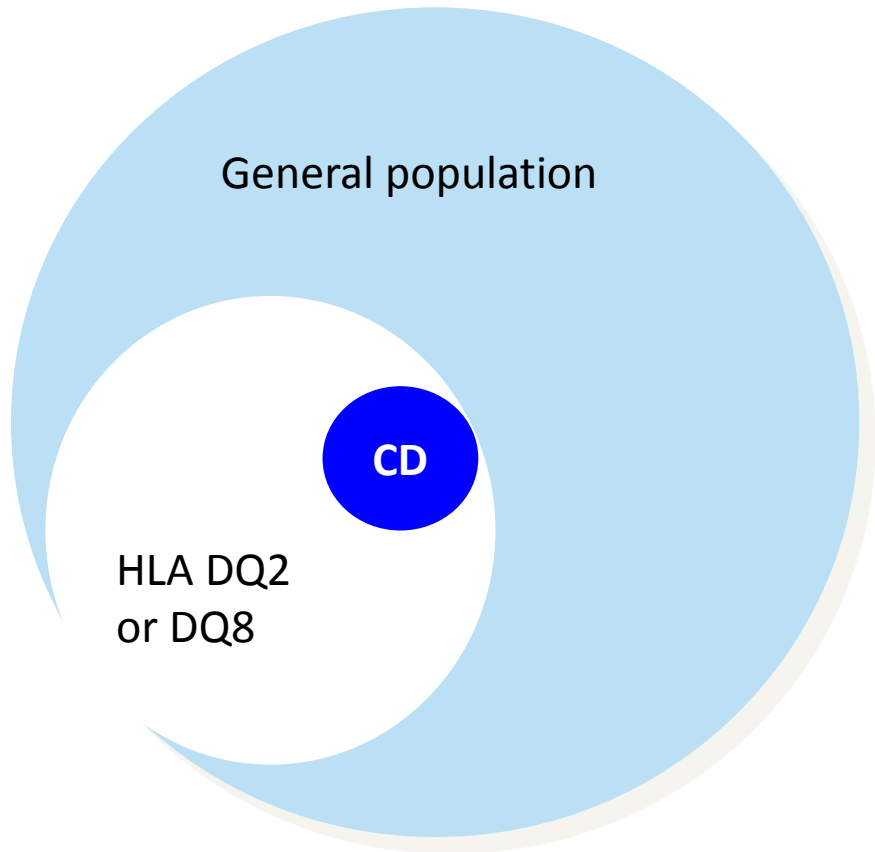
Xavier Bossuyt

# La maladie coeliaque

Une entéropathie chronique

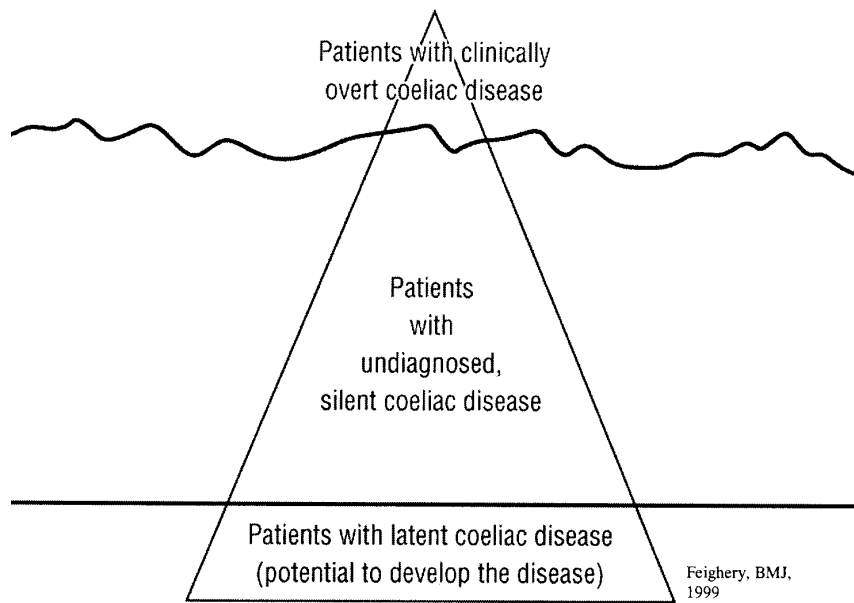
médiée par le système immunitaire

déclenchée par les protéines de gluten présentes dans le blé ou par des protéines apparentées de l'avoine ou du seigle



Associée aux allèles de susceptibilité  
HLA-DQ2 (+/- 95%) et  
HLA-DQ8

Négative pour HLA-DQ2/DQ8:  
valeur prédictive négative élevée



La prévalence (symptomatique et non-symptomatique) est estimée à environ 1 %

# Présentation clinique

## Symptômes gastrointestinaux

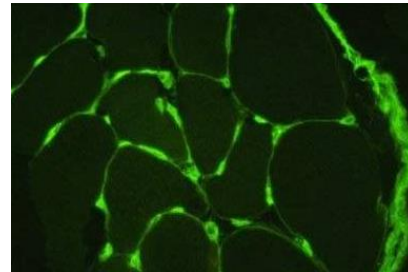
- Diarrhée
- Distension abdominale
- Douleurs abdominales
- Météorisme
- Vomissements
- Constipation
- Anorexie

## Symptômes non-gastrointestinaux

- Anémie par carence martiale
- Retard staturopondéral
- Troubles de la fertilité
- Ulcerations buccales
- Altérations de l'émail dentaire
- Ostéoporose
- Fatigue, lethargie
- Élévations des transaminases
  
- Troubles neurologiques
- Dermatite herpétiforme

# Marqueurs sérologiques

- Anti-tTG (transglutaminase tissulaire) intestinale
  - Catalyse la désamidation et la transamidation des peptides de la gliadine
  - Les peptides déamidés ont une forte affinité pour HLA-DQ2 et HLA-DQ8
- Anti-EmA (endomysium)
  - tTG est l'antigène cible
- Anti-DGP (anticorps contre les formes désamidées de la gliadine)



# Marqueurs sérologiques

La sérologie peut être utilisée pour surveiller  
la réponse au régime sans gluten

# Histologie

- Infiltration lymphocytaire de la lamina propria. Marsh I



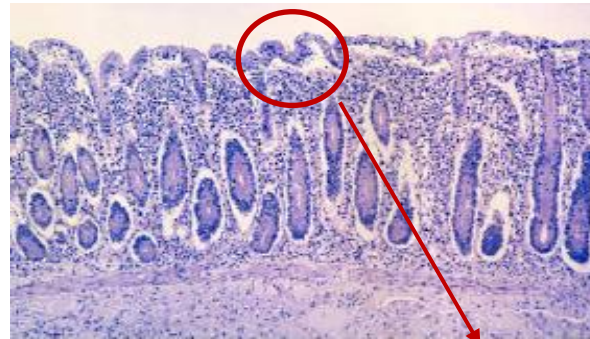
Intra-epithelial lymphocytosis

- Hyperplasie des cryptes. Marsh II



Crypt hyperplasia

- Atrophie villositaire. Marsh III



Total villous atrophy

Biopsie de la partie proximale de l'intestin grêle



# American College of Gastroenterology 2013

Le diagnostic de la maladie de coeliaque doit reposer sur un ensemble d'éléments:

- ✓ Anamnèse
- ✓ Examen clinique
- ✓ Sérologie
- ✓ Endoscopie avec biopsies

La recherche des IgA anti-tTG  
doit être privilégiée pour rechercher une maladie de coeliaque  
chez des sujets de plus de deux ans

Lorsqu'un déficit en IgA est suspecté,  
un dosage des IgA totales doit être réalisé.

Chez les patients ayant un déficit en IgA,  
la recherche d'IgG (DGP, tTG, EmA)  
doit être réalisé.

En cas de sérologie négative  
et s'il existe une forte suspicion de maladie coeliaque,  
les biopsies intestinales doivent être pratiquées.

Tous les testes 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 coeliaque  
à la place des IgA anti-tTG  
n'est pas recommandée

Pour le dépistage de la maladie coeliaque  
chez des enfants de moins de 2 ans,  
les IgA anti-tTG devraient être associés  
aux IgA et IgG anti-DGP



# American College of Gastroenterology 2013

# American College of Gastroenterology 2013

- Les endoscopies digestives constituent un élément critique de la démarche diagnostique
- Une sérologie positive associée à l'atrophie villositaire confirme le diagnostic

# ESPGHAN

**Enfant ou adolescent avec des symptômes ou signes évocateurs**

**Enfant ou adolescent asymptomatique mais à risque**

- Diabète type 1
- Trisomie 21
- Thyroéopathie auto-immune
- Syndrome de Turner
- Déficit sélectif en IgA
- Hépatopathie auto-immune
- Sujet apparenté au premier degré à un patient celiaque

# Enfant ou adolescent avec des symptômes ou signes évocateurs

- **IgA anti-tTG**
- IgA sériques totales
  - IgA <0.2 g/L: **IgG** (anti-dDGP, anti-tTG, anti-EmA)
  - À la place de IgA totale: IgG anti-DGP
- La recherche des **IgG anti-DGP** peut être utilisée chez des patients présentant des symptômes très évocateurs de la maladie coeliaque mais séronégatifs pour anti-tTG ou EmA

# Enfant ou adolescent avec des symptômes ou signes évocateurs

- Conditions dans lesquelles les recherches d'anticorps anti-tTG peuvent donner des résultats faussement négatifs:
  - Régime pauvre en gluten
  - Entéropathie avec pertes de protéines
  - Médicament immunosuppresseurs
  - Age inférieur à deux ans
- Si les symptômes sont sévères: biopsies intestinales

# Enfant ou adolescent avec des symptômes ou signes évocateurs

Si la recherche des IgA anti-tTG est positive

- Des taux inférieurs à 10 X LSN (limite supérieure des valeurs normales) → endoscopie
- Des taux supérieurs à 10 X LSN (avec des tests utilisant des courbes de calibration), une option consiste à poursuivre les tests de laboratoire afin d'établir le diagnostic sans effectuer de biopsies
  - Recherche des EmA dans un nouveau prélèvement
  - Typage de HLA

# Enfant ou adolescent asymptomatique mais à risque

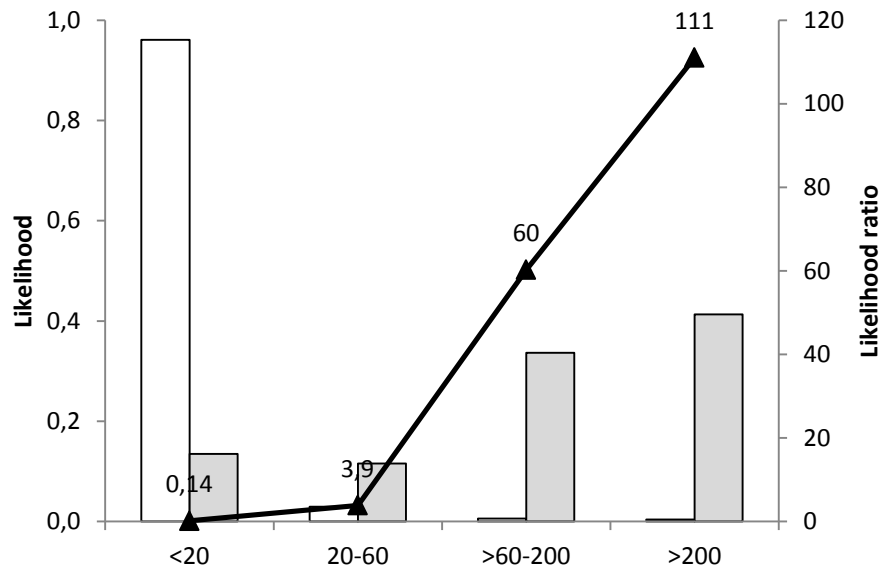
- Typage HLA
  - Absence de HLA-DQ2 et HLA-DQ8: maladie peu probable
  - Présence de HLA-DQ2 ou HLA-DQ8:
    - IgA anti-tTG et IgA totales
      - Négative: refaire la recherche dans 2 à 3 ans
      - Positive:
        - » < 3 fois LSN: rechercher EmA,
          - si positive: biopsie
          - Si négative: répéter tous les 3 à 6 mois
        - » > 3 fois LSN: biopsie

# IgA anti-tTG

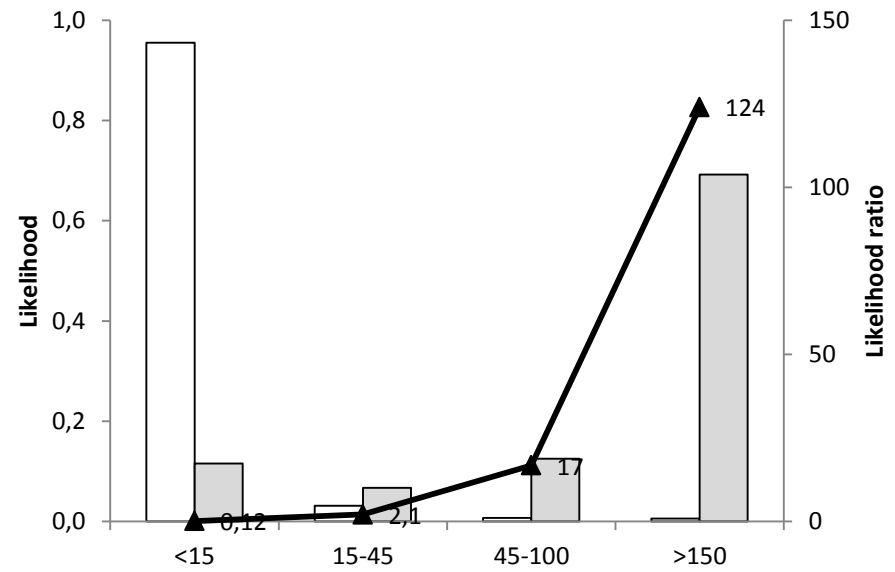
Vivas et al. 2009	324 coeliaque 97 enfants 227 adultes	Celikey Phadia	> 30 U → Marsh III 95% enfants 53% adultes
Hill & Holmes 2008	146 adultes + 102 nouveaux patients	Celikey Phadia	>30 U → PPV 100% 58% des patients
Dahlbom et al. 2010	170 coeliaque 52 malabsorption 59 symptômes modérés 134 dermatite herpétiforme 131 contrôles	Celikay Phadia	Des taux élevés sont associés à une atrophie villositaire plus sévère.
Alessio et al. 2012	412 patients dont 396 coeliaque	Phadia Orgentec Eurospital	>7 x LSN: Marsh II >20 X LSN: Marsh III



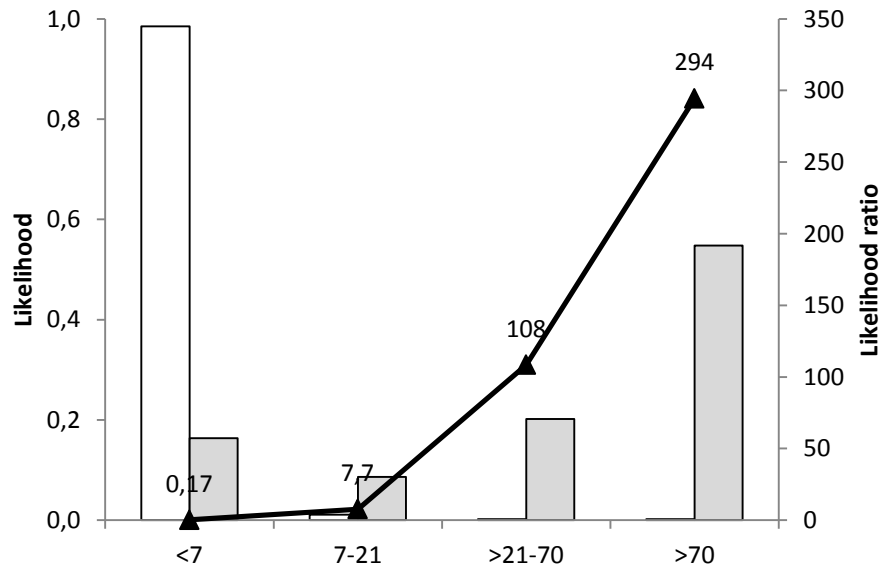
### IgA tTG Inova



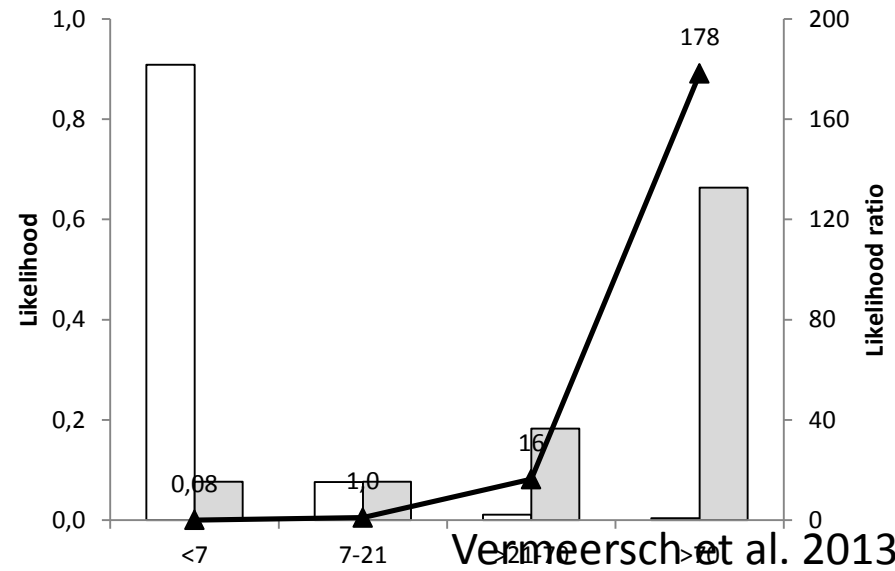
### IgA tTG Biorad



### IgA tTG Phadia



### IgA tTG Genesis



Klapp et al. 2013

- 150 enfants symptomatiques
  - 116: tTG > 10X LSN / EmA / HLA DQ2/8
    - 113 maladie coeliaque (histologie)
    - 3: au cours du suivi ont développés la maladie
  - 1: tTG > 10X LSN / EmA neg.
  - 1: tTG > 10X LSN / EmA pos. / HLA DQ 2/8 neg
    - allergie aux protéines du lait de vache

## Egner et al. (UKNEQAS) 2013

- Ont exprimé des préoccupations concernant multiples de la LSN
  - Le contrôle de qualité externe montre une grande variabilité intertechnique
  - Il n'est pas possible de distinguer avec fiabilité 6 X LSN de 14 X LSN pour des laboratoires utilisant la même technique et le même échantillon
- La directive est trop générale pour être appliquée à tous les réactifs commerciaux
- Pour les sujets asymptomatiques, c'est le test le moins spécifique et le plus coûteux (HLA-DR) qui est en tête de l'algorithme

Beltran et al. 2014

- Ont confirmé que des taux élevés ont une forte valeur prédictive pour le stade Marsh III
- Des données de UKNEQAS montrent une très grande dispersion des résultats et un faible consensus entre les méthodes et entre les laboratoires

# Conclusions

- Les recommandations de **ACG** considèrent que les biopsies sont essentielles pour le diagnostic de la maladie coeliaque
- Les recommandations de l'**ESPGHAN** considère que les biopsies ne sont plus obligatoires chez les patients présentant certains critères spécifiques

# Conclusions

- Plus le taux des anticorps est élevé, plus la probabilité de maladie coeliaque est grande.
- 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.