

Le point sur les sérologies de la maladie coeliaque

Prof Françoise Mascart

Clinique d'Immunobiologie Hôpital Erasme
Laboratoire de Vaccinologie et d'Immunologie Mucosale
Faculté de médecine
Université Libre de Bruxelles (U.L.B.)

Le point sur les sérologies de la maladie coeliaque

- “ Définition et signes cliniques
- “ Les auto-anticorps
- “ Les anticorps anti-gliadine
- “ Combinaison de tests:
 - . Recommandations
 - . Etude rétrospective
 - . Etude prospective
- “ Régime sans gluten

Classification des affections liées au gluten

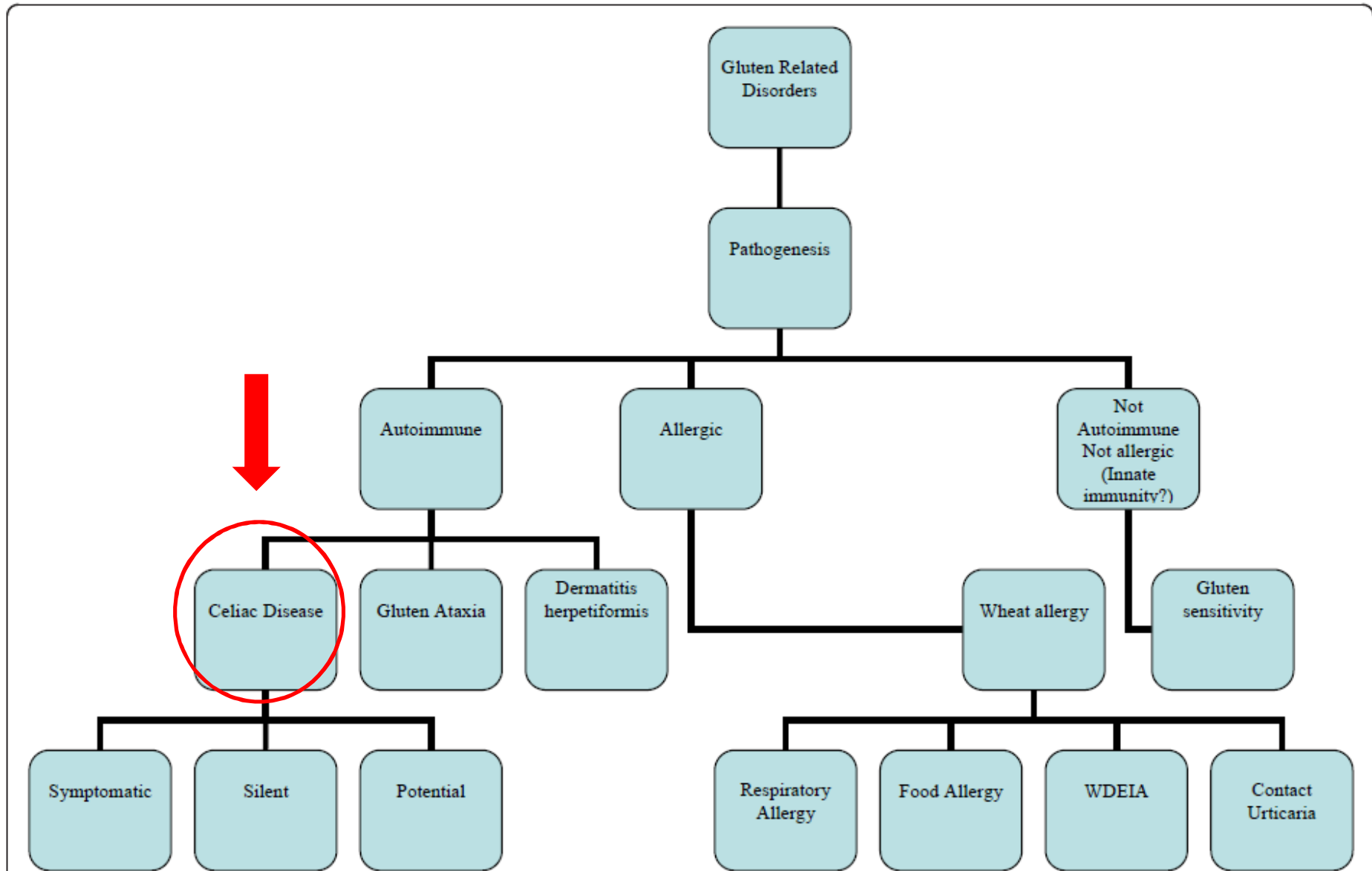
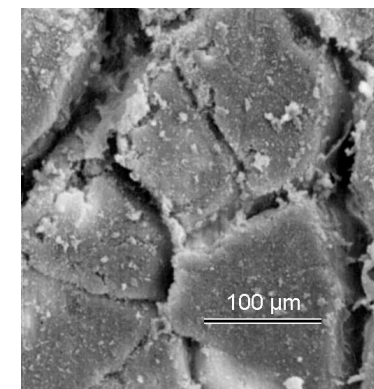
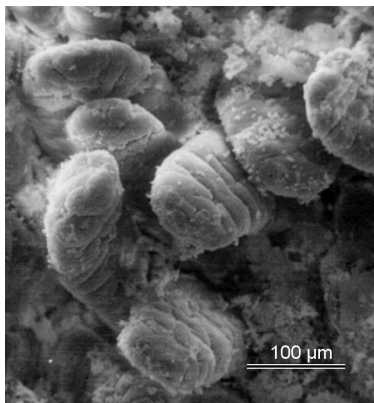
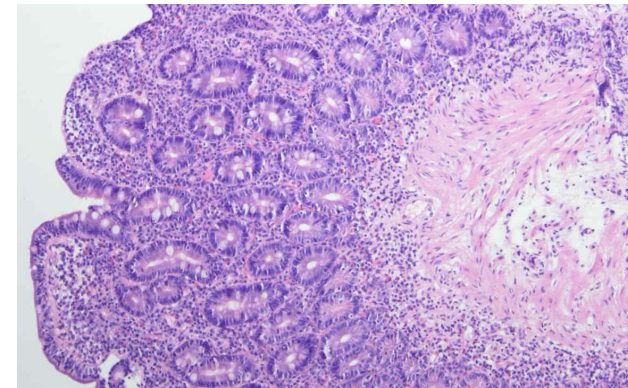
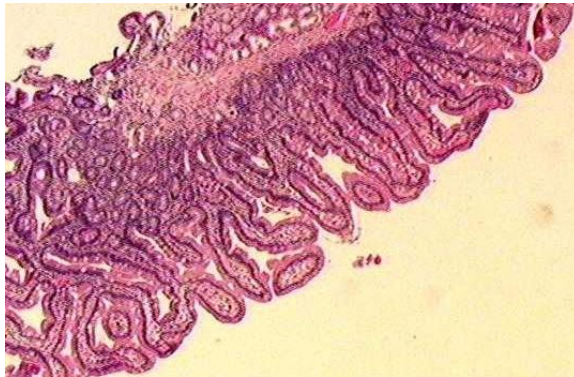


Figure 1 Proposed new nomenclature and classification of gluten-related disorders.

DEFINITION

L'intolérance au gluten = coeliaquie = maladie coeliaque

- Affection systémique immunitaire
- Causée par le gluten, fraction protéique des céréales (blé, épeautre, seigle, orge)
- Chez des personnes génétiquement prédisposées
- Responsable de divers signes cliniques et d'une entéropathie
—————> troubles carenciels



dépression



migraines



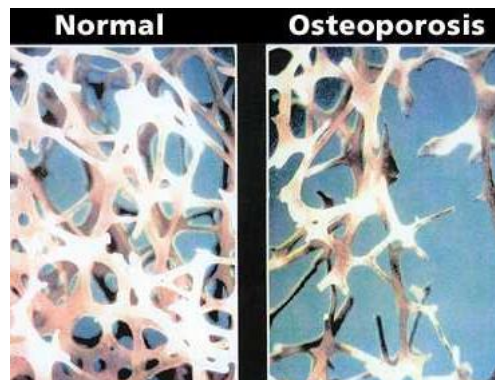
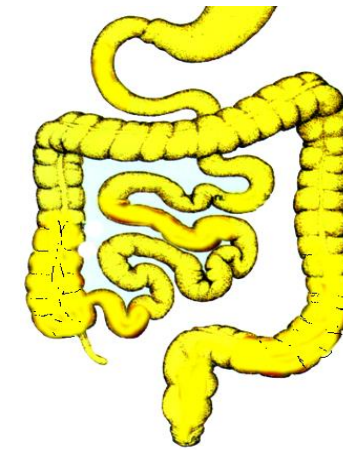
Asthénie (anémie)



Et si c'était une maladie
coeliaque ?

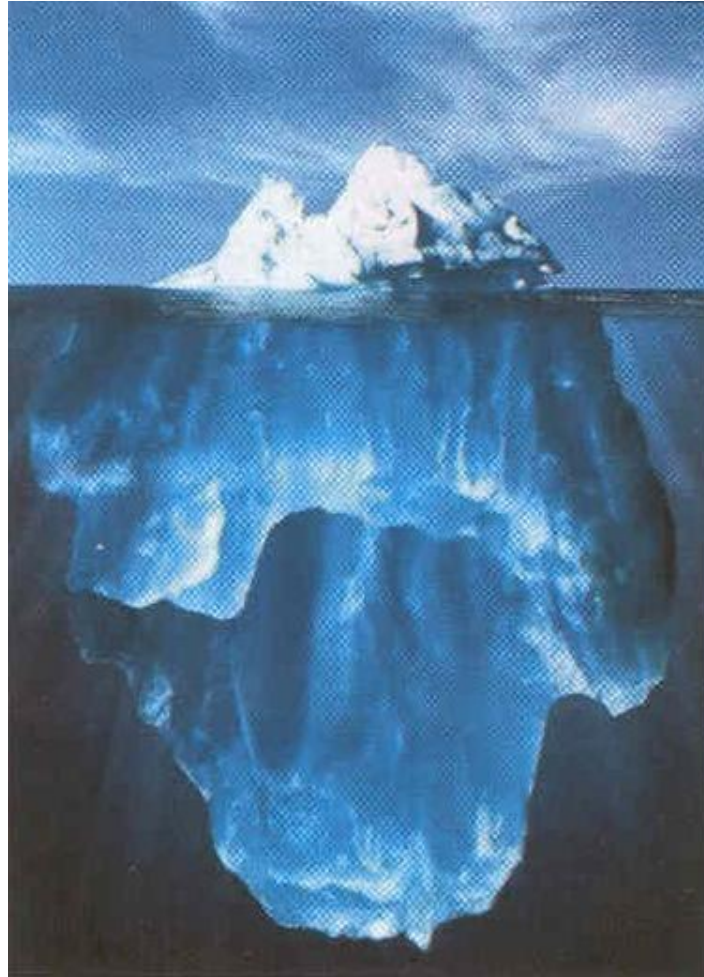


1/ 325



L'INTOLÉRANCE AU GLUTEN

Lésions de
la muqueuse
intestinale



Maladie coeliaque

FRANCHE

1/500 à 1/2000

SYMPTOMES

Sérologies
positives

Intolérance au gluten

SILENCIEUSE

1/300

Sujets sains

ou intolérance au gluten LATENTE

(réponse histologique anormale à une charge en gluten cad infiltration épithéliale)

Maladie coeliaque **symptomatique**

Signes cliniques	les plus fréquents	moins fréquents
enfants	diarrhée cassure courbe staturo-pondérale ballonnement abdominal caractère triste	petite taille puberté tardive douleurs abdominales constipation stéatorrhée stomatite aphteuse récurrente troubles de formation de l'émail
adultes	anémie ferriprive diarrhée	ostéopénie - ostéoporose stomatite aphteuse récurrente stéatorrhée hypertransaminasémie arthralgies/ arthropathie stérilité - fausses couches épilepsie - ataxie polyneuropathie anxiété et dépression déficits en folates / vitamine K thrombocytose (hyposplénisme)

Conditions cliniques associées à la maladie coeliaque

Maladies coeliaques silencieuses

- déficit en IgA
- diabète de type I (prévalence de 3 à 8 %)
- thyroïdite auto-immune
- syndrome de Sjögren
- colite microscopique
- polyarthrite rhumatoïde
- syndrome de Down
- néphropathie à IgA

Incidence familiale:

prévalence de 10% parmi les apparentés du 1er degré

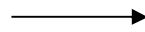
Tests sérologiques de dépistage

- Auto-anticorps: IgA anti-transglutaminase (TG)
- Anticorps >< fraction déamidée du gluten (DGP)

! Déficit en IgA → sérologies IgG

1. AUTO-ANTICORPS

IgA anti-réticuline de type R1

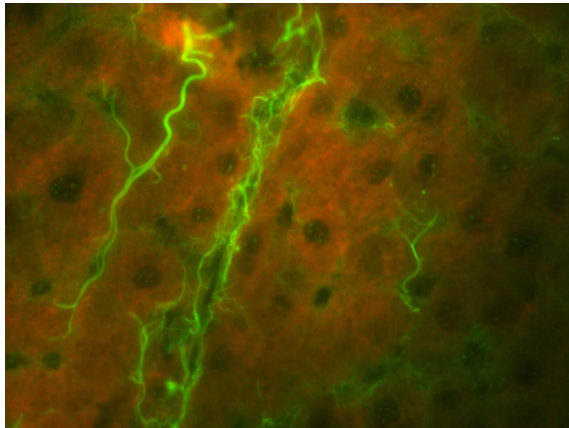


IgA anti-endomysium

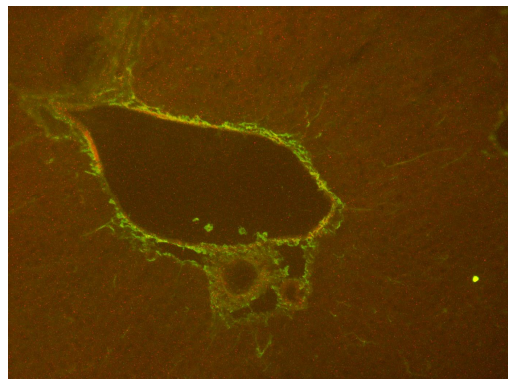


IgA anti-transglutaminase

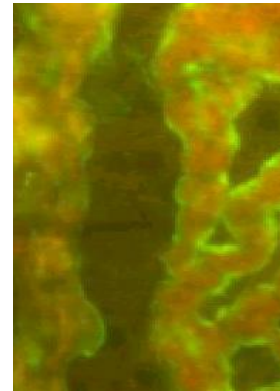
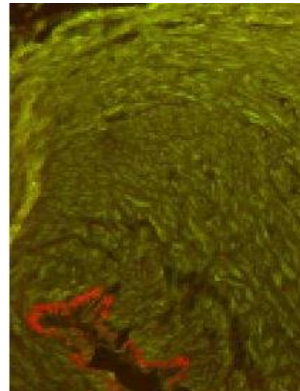
Coupe de foie de rat



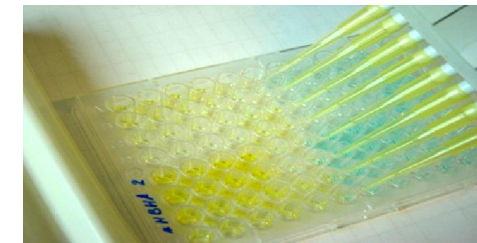
Aspect de cordons ondulés < fluorescence de la paroi des sinusoides hépatiques
Fluorescence nodulaire du tissu conjonctif qui entoure les espaces portes



Coupe d'œsophage de primates
Coupe de cordon ombilical humain



ENDOMYSIUM: composant non identifié qui se trouve entre les myofibrilles de muscle lisse



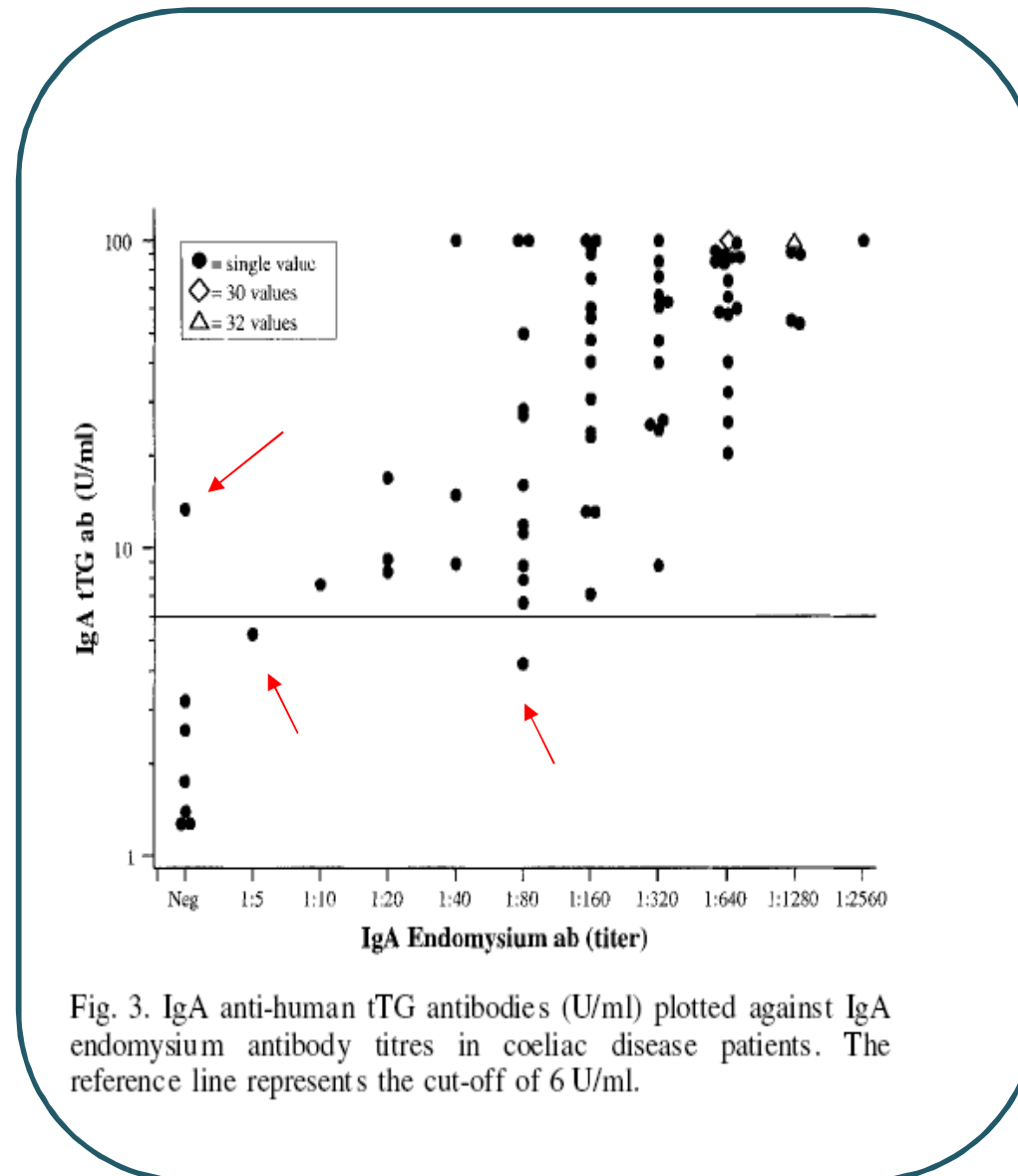
- Technique ELISA
- reproductible
- standardisée
- automatisable

TG de cobaye



TG recombinante humaine

Les IgA anti-transglutaminase remplacent-ils les IgA anti-endomysium?

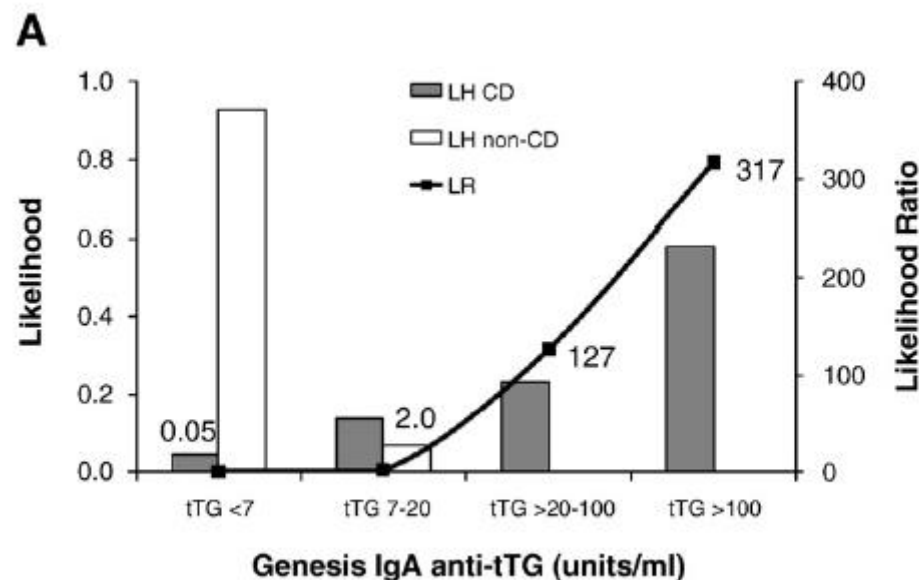


IgA anti-transglutaminase

La spécificité n'est pas de 100%

- La probabilité d'avoir une MC augmente avec le titre des anti-TG

« likelihood ratio » : probabilité qu'un patient MC a un résultat donné
probabilité qu'un contrôle a ce même résultat



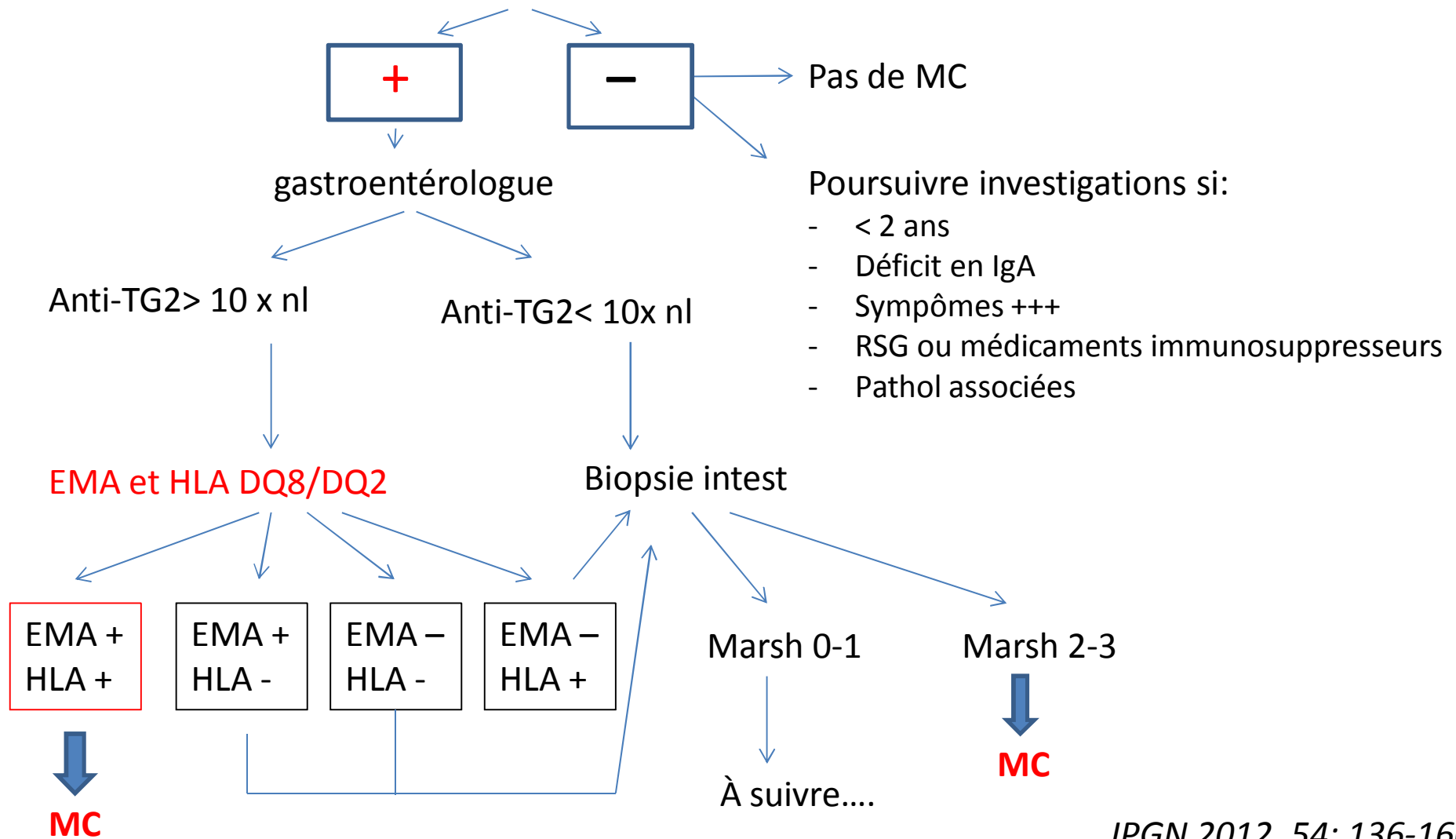
À calculer pour chaque kit....

- La spécificité diminue si les concentrations d'IgA totales sont élevées

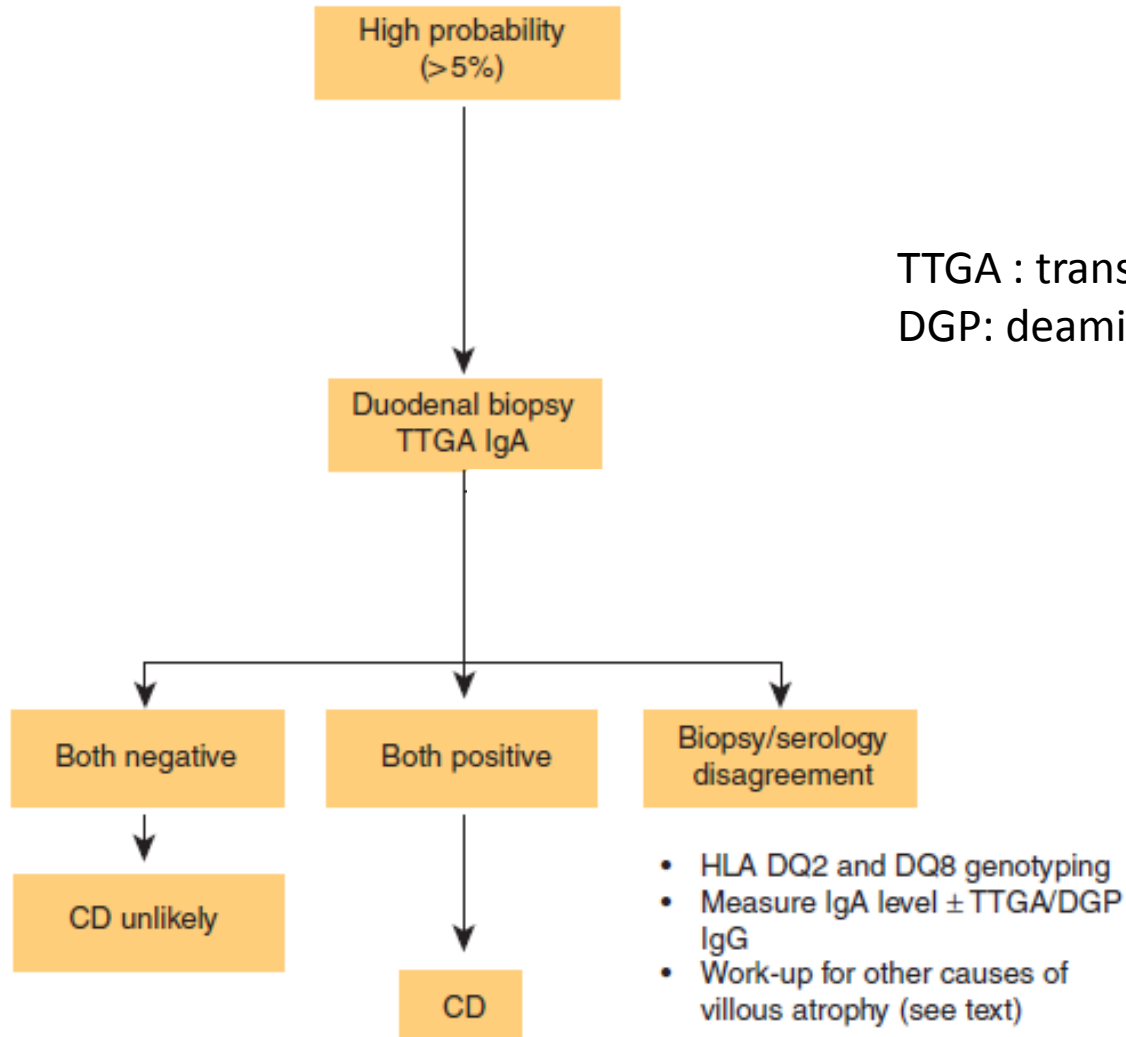
➔ **IgA anti-endomysium**

Suspicion CLINIQUE d'intolérance au gluten

IgA anti-TG2 et IgA totales

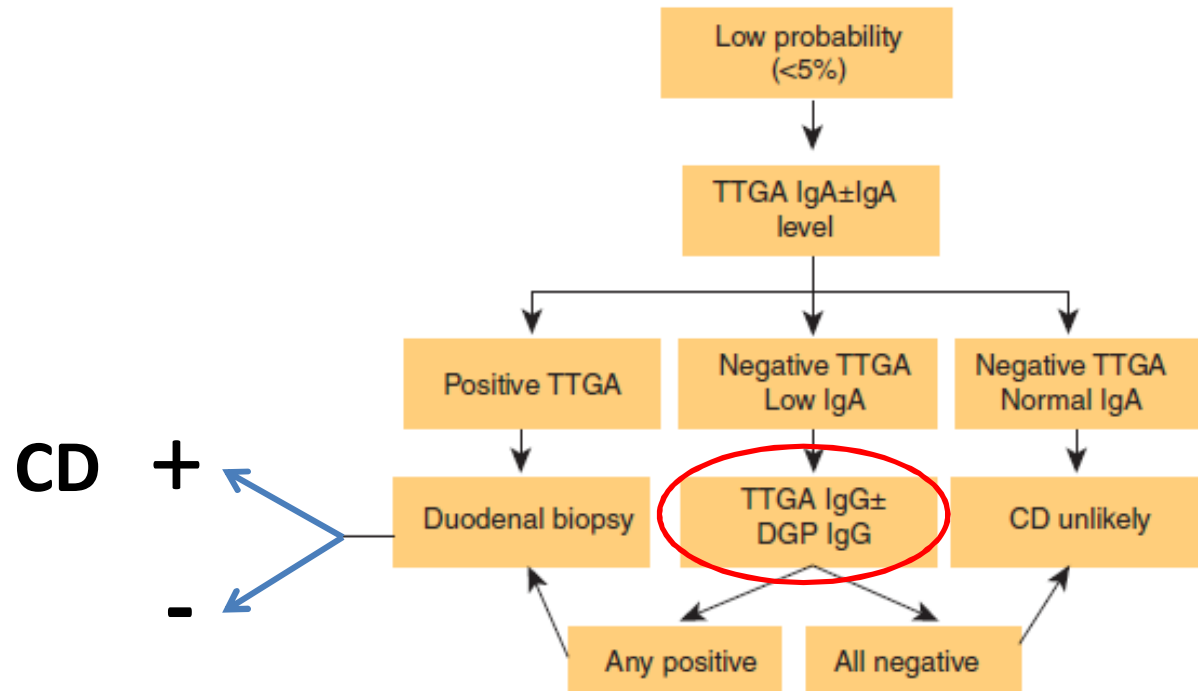


Recommandations pour les adultes – société américaine de gastroentérologie



TTGA : transglutaminase antibody
DGP: deaminated gliadin peptides

Recommandations pour les adultes – société américaine de gastroentérologie



- HLA DQ2/ DQ8
- TTGA/DGP IgG

LES ANTICORPS ANTI-GLIADINE

GLIADINE NATIVE



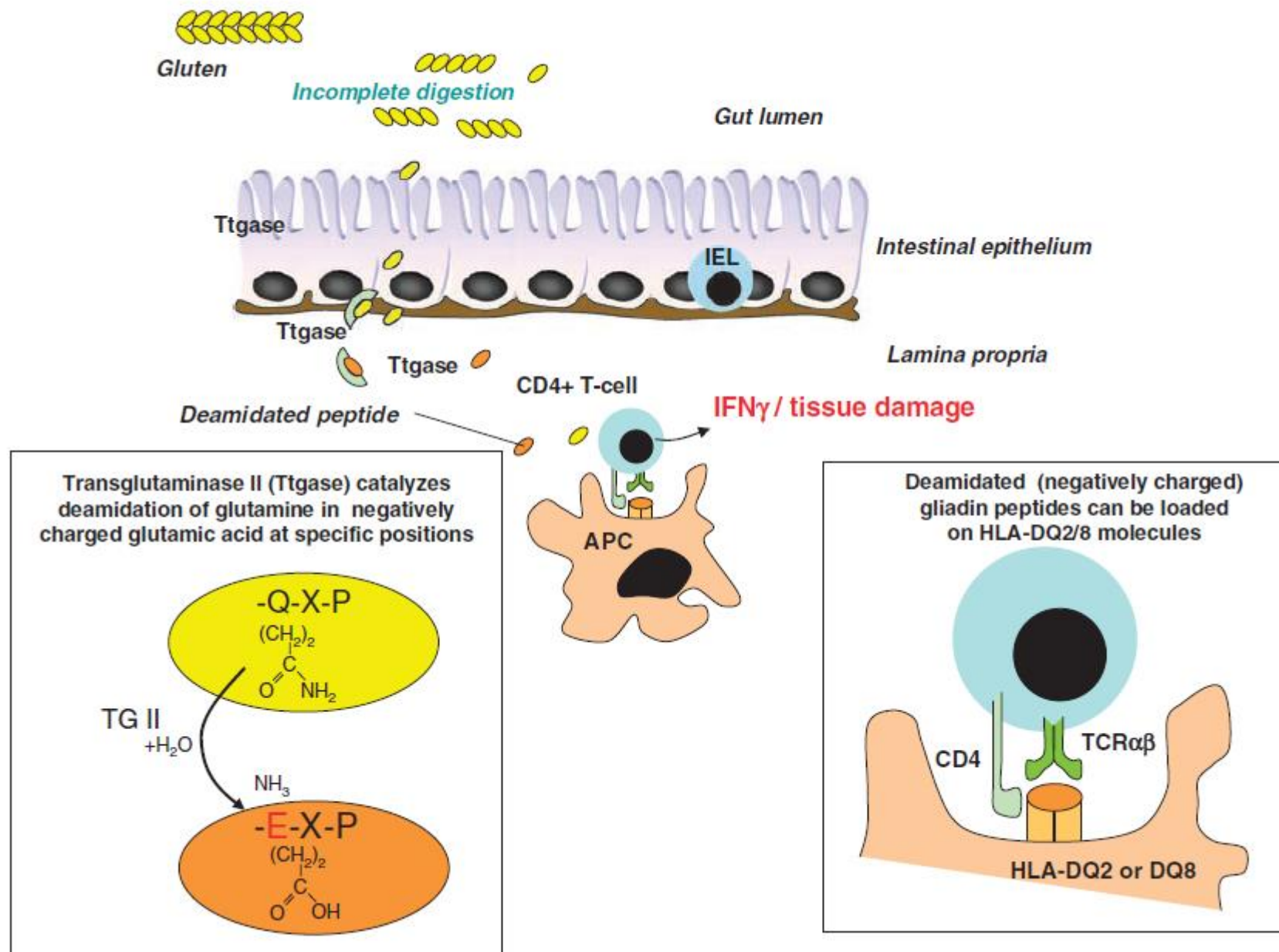
GLIADINE DEAMIDEE

Gluten: protéine des céréales

Gliadine: Fraction du gluten soluble
dans les solutions alcooliques

Peptides de gliadine déamidée:

< déamidation de la glutamine
d'acides glutamiques

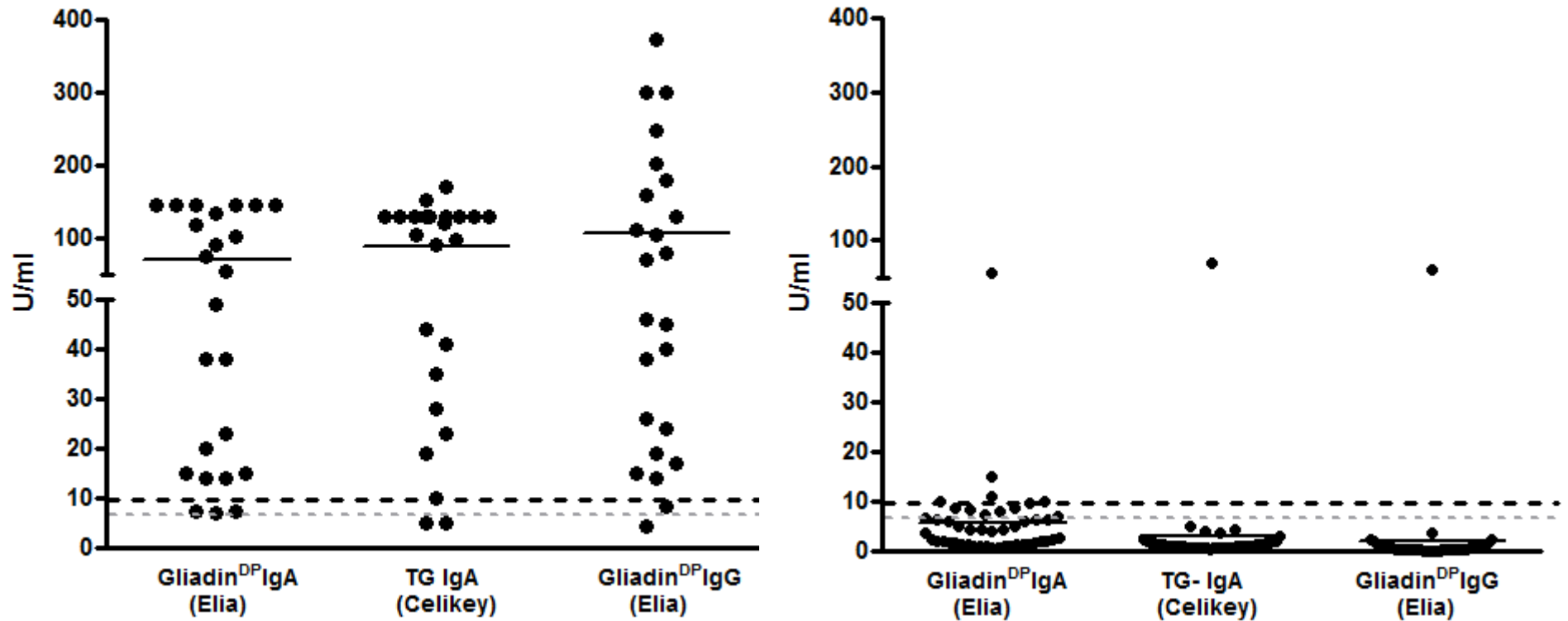


Etude rétrospective

24 Patients cœliaques non traités
(confirmés par biopsie – Marsh 3)

47 Contrôles non cœliaques (confirmés par biopsie)

- Anémie (10)
- Diarrhées, D+abdominales, constipation (29)
et autres troubles gastro-intestinaux
- Troubles biologiques isolés (2)
- Perte de poids (1)
- Atteinte neurologique (5)



Etude rétrospective

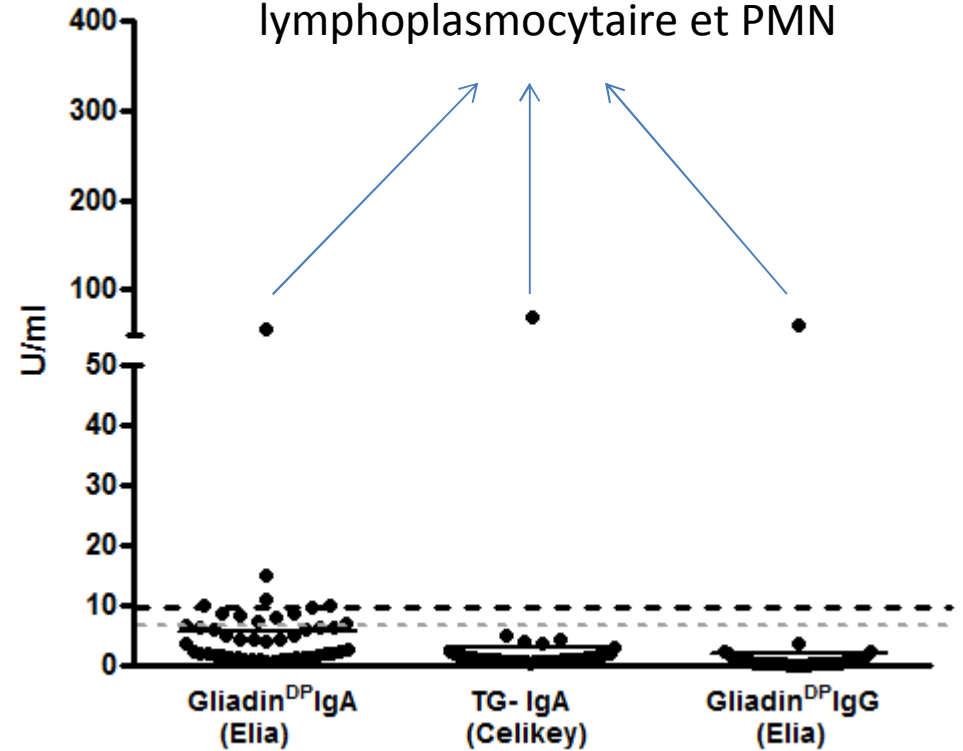
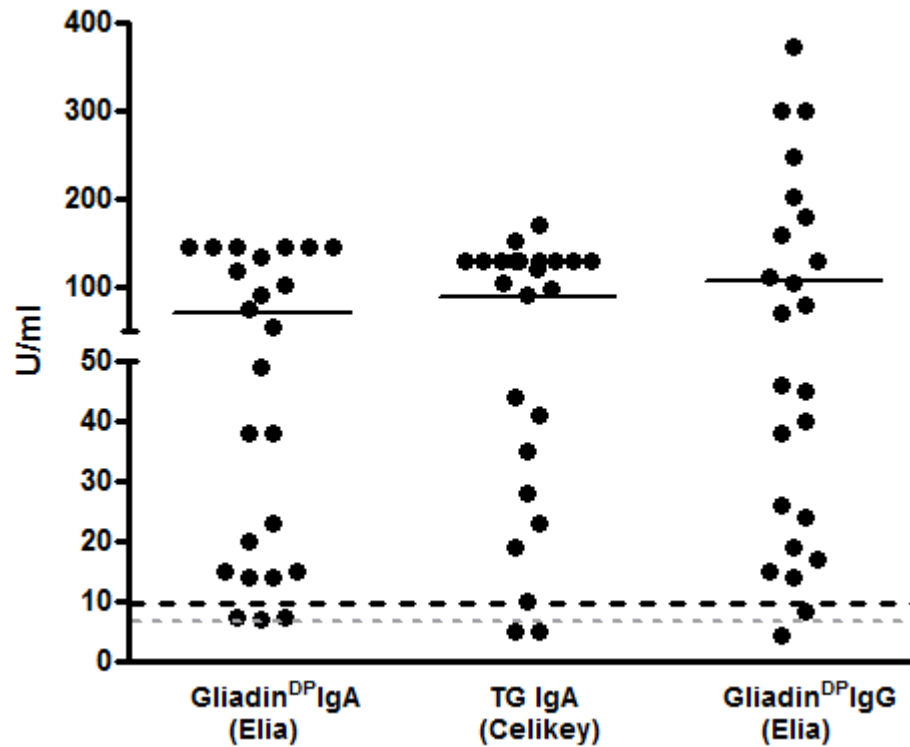
24 Patients cœliaques non traités
(confirmés par biopsie – Marsh 3)

47 Contrôles non cœliaques (confirmés par biopsie)

Diarrhées - D+abdominales –
Cirrhose, - hépatocarcinome

Histologie :

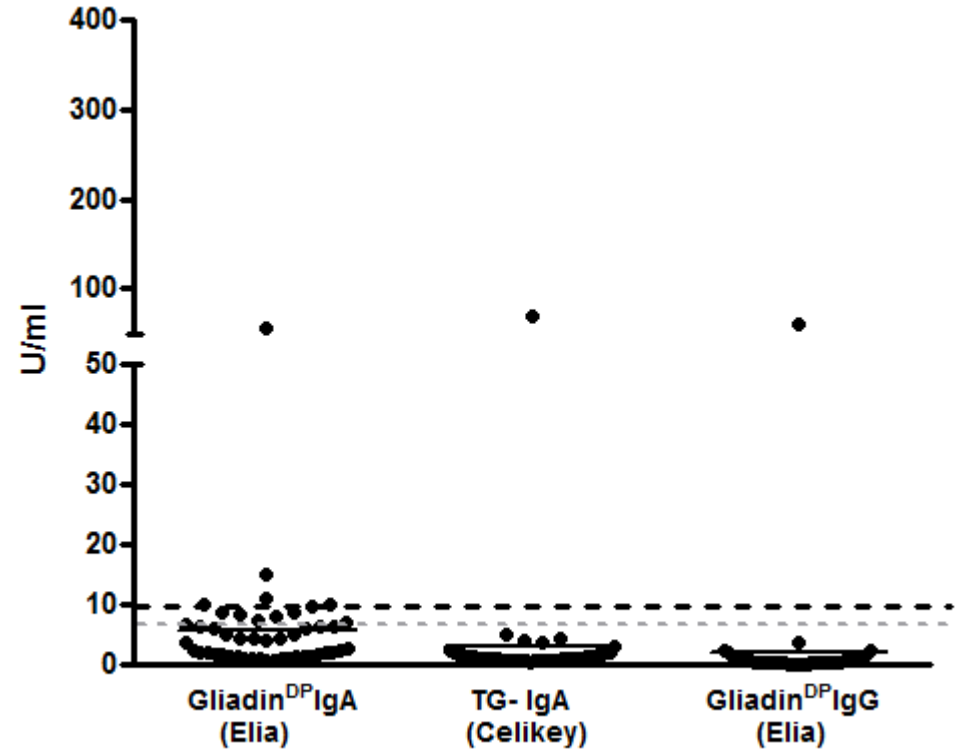
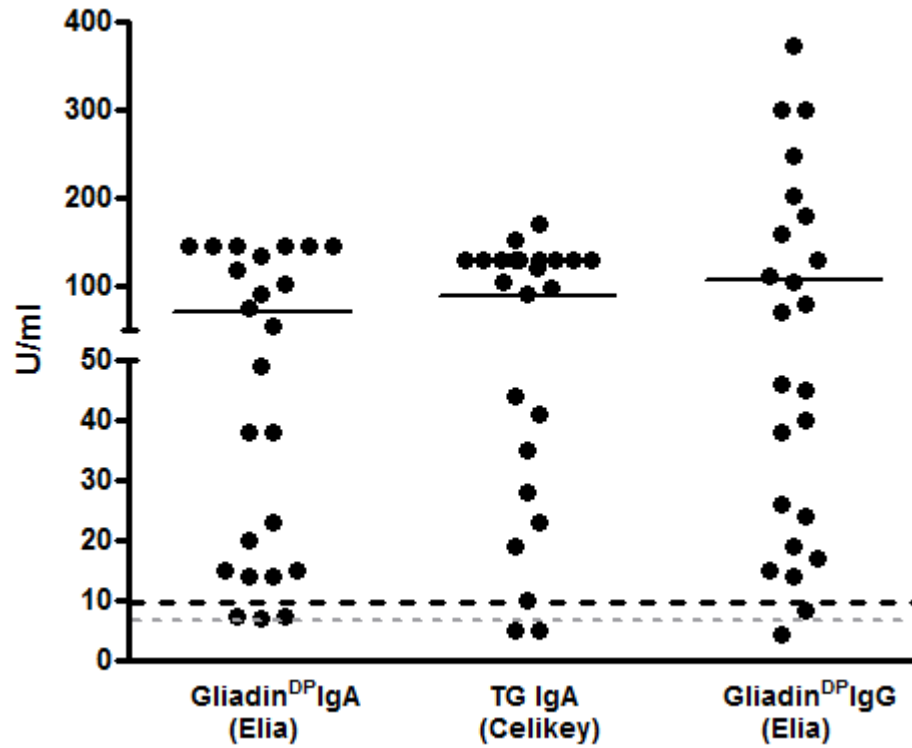
Villosités raccourcies et infiltrat
lymphoplasmocytaire et PMN



Etude rétrospective

24 Patients cœliaques non traités
(confirmés par biopsie – Marsh 3)

47 Contrôles non cœliaques (confirmés par biopsie)



Sensibilité: 87.5%

91.7%

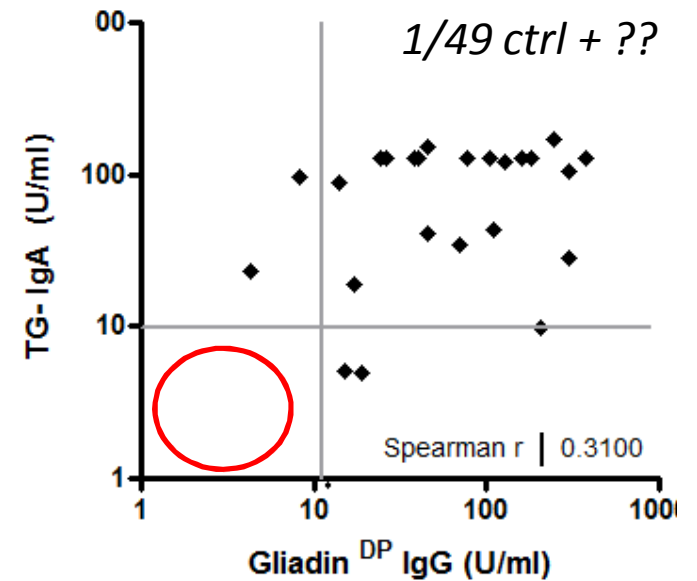
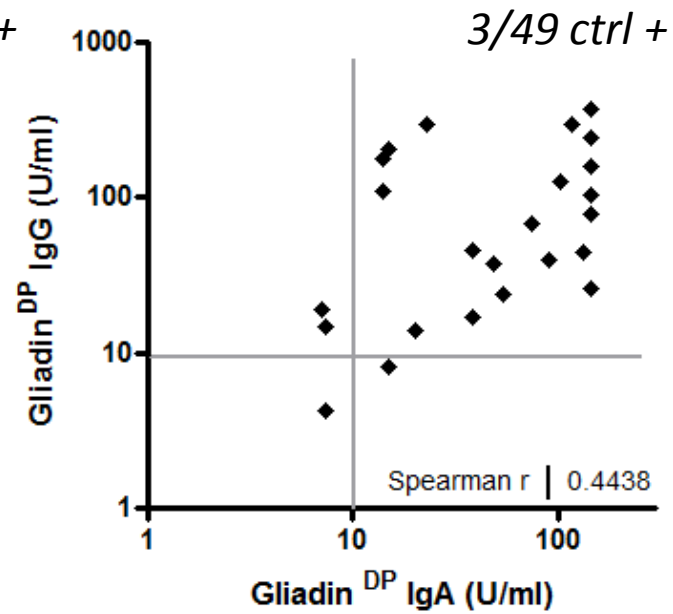
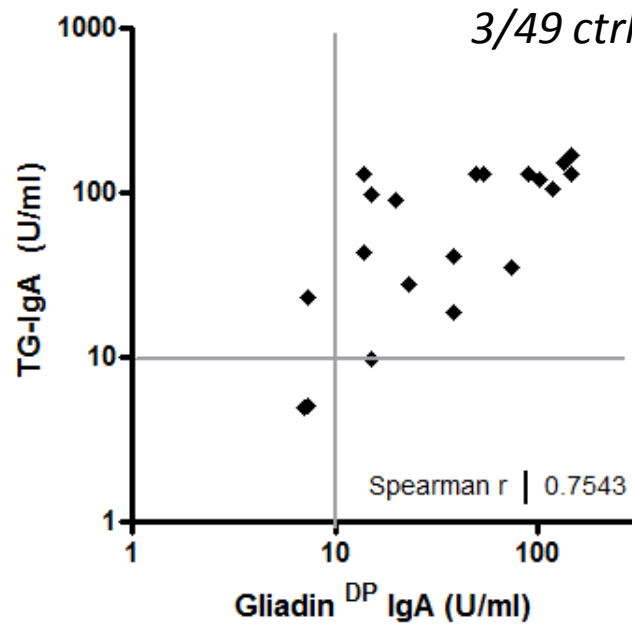
95.8%

Spécificité : 89.4%

97.9%

97.9%

Etude rétrospective: Combinaison de tests pour atteindre une sensibilité de 100%?



Recommandations pour le dépistage sérologique de la maladie coeliaque

- IgA anti-transglutaminase
 - ➔ IgA anti-endomysium ?
- IgG anti-gliadine déamidée
- IgA totales

Ces tests sérologiques sont des biomarqueurs des **affections auto-immunes** liées au gluten:

Maladie coeliaque – dermatite herpétiforme – ataxie

Ces tests sérologiques ne sont pas des biomarqueurs:

des affections allergiques liées au gluten

de la sensibilité au gluten

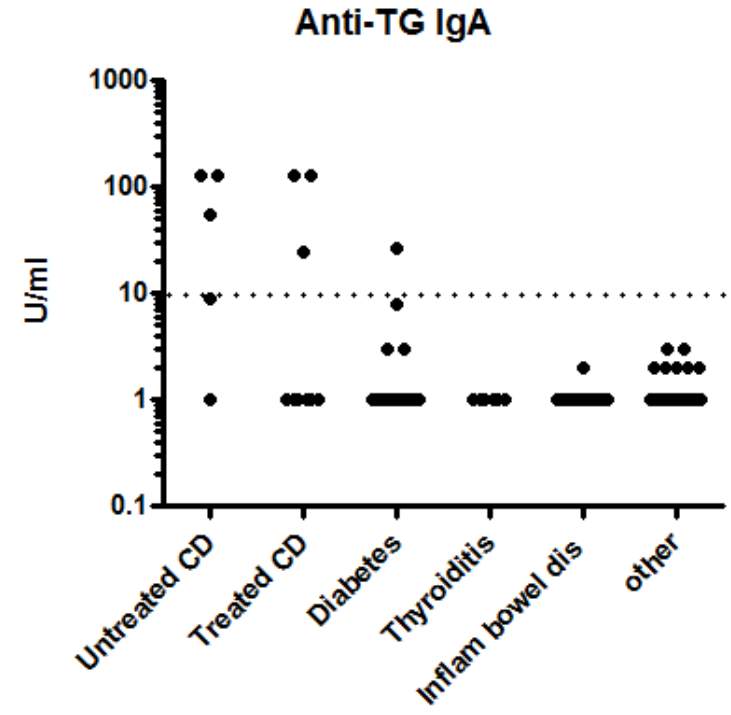
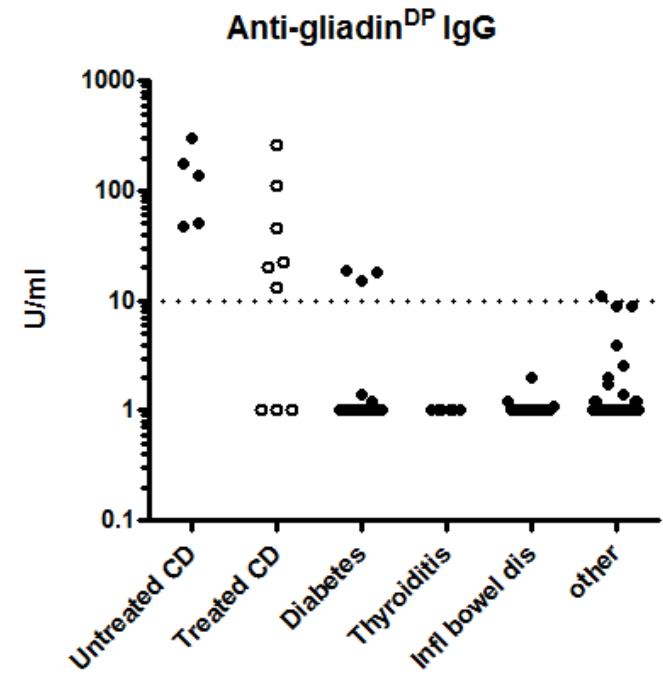
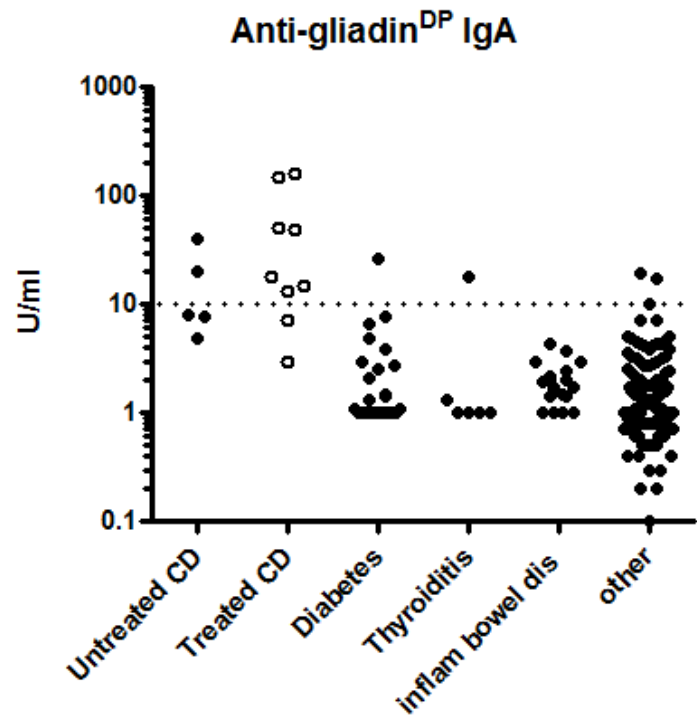
Etude prospective

- 198 sera envoyés au laboratoire pour sérologies coeliaques
 - < gastroentérologues de l'hôpital Erasme
 - < endocrinologues de l'hôpital Erasme

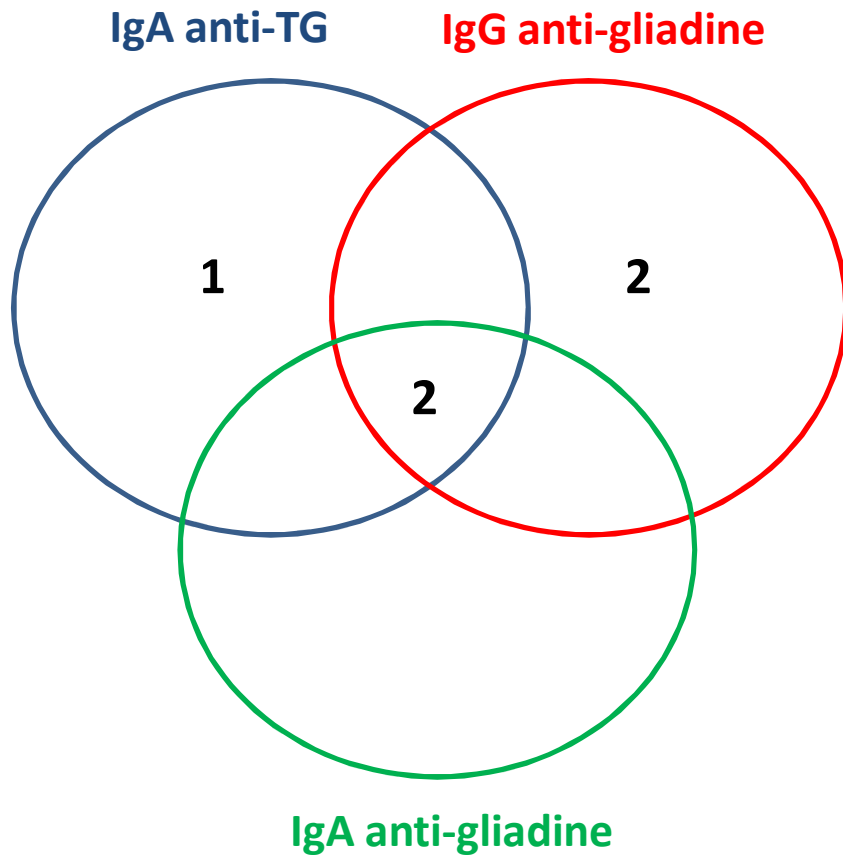
- IgA anti-transglutaminase et IgG anti-gliadine^{DP}

IgA anti-gliadine^{DP}

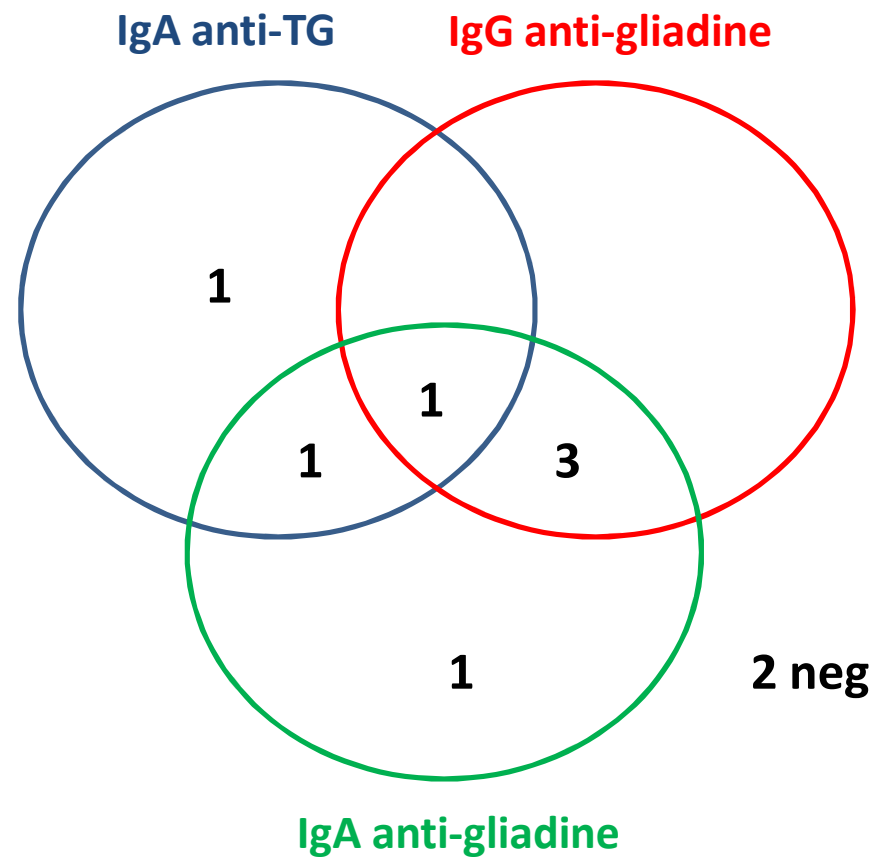
- Analyse des dossiers cliniques et classement rétrospectif des patients



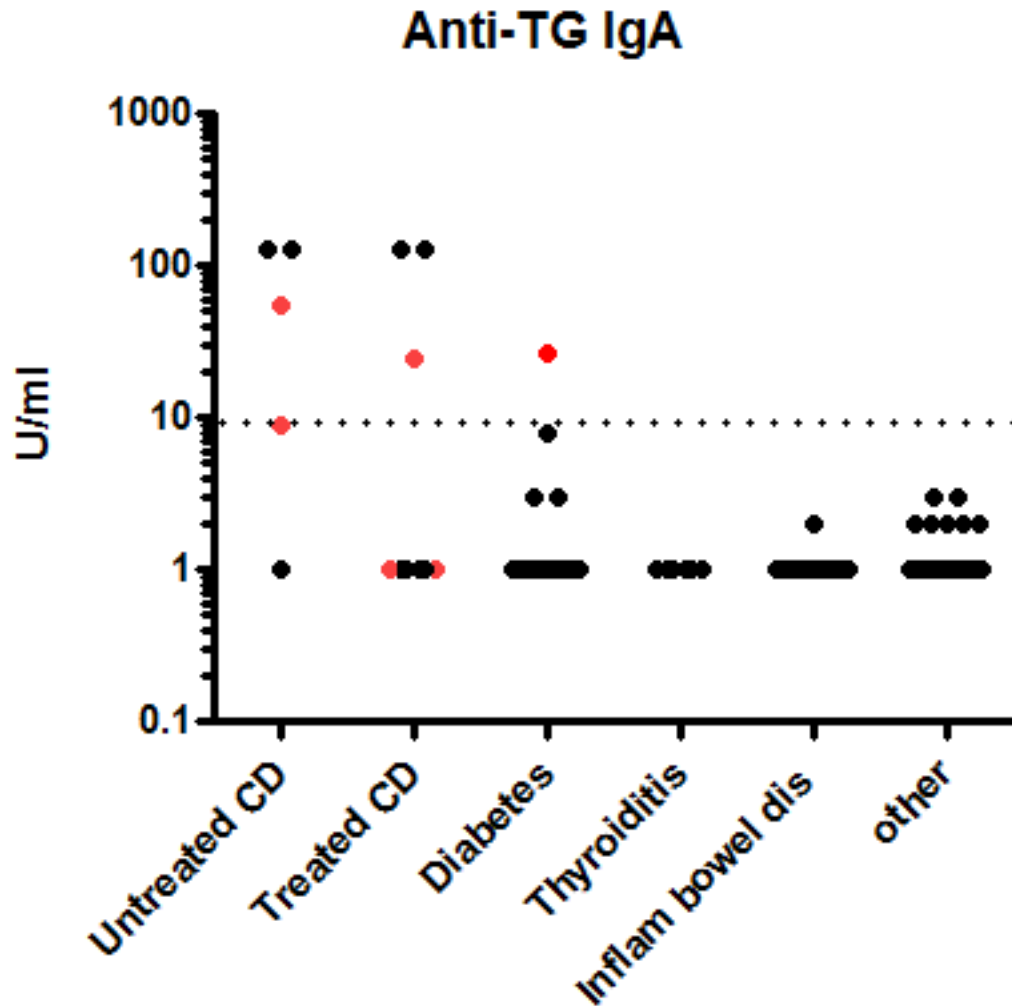
Maladies coeliaques non traitées



Maladies coeliaques sous régime



Place des IgA anti-endomysium?



- **Plus sensibles**
5-16% anti-TG neg
rares cas anti-EMA neg
moins sensibles < 2 ans
- **Recommandé comme contrôle de spécificité**

Recommandations en Belgique

Diagnostic

- IgA anti-transglutaminase et IgG anti-gliadine^{DP}

└──────────┬──────────┘
└──────────┬──────────┘ → IgA anti-endomysium

- IgA totales (0.2 % dans la population générale et 2% parmi les coeliaques)

└──────────┬──────────┘
└──────────┬──────────┘ → IgG anti-transglutaminase/ IgG anti-endomysium

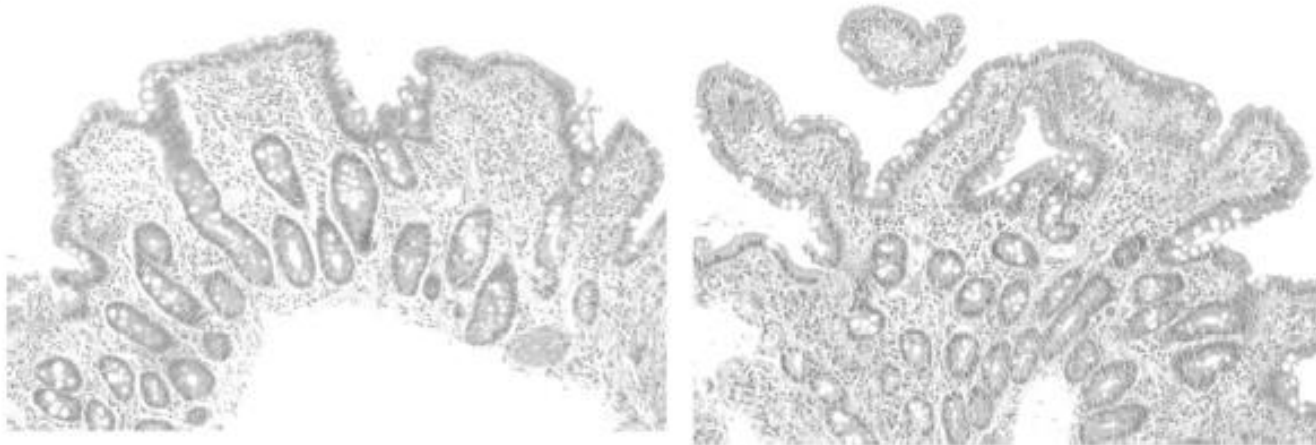


BIOPSIE INTESTINALE

Difficultés d'interprétation des biopsies intestinales

- mauvaise qualité
- mauvaise orientation
- les lésions de la muqueuse ne sont pas toujours évidentes dans les formes pauci-symptomatiques

Fig. 2



Well-orientated duodenal mucosal biopsy (left) in which the diagnosis of coeliac disease is evident. The diagnosis would have been missed in a poorly orientated biopsy from the same specimen (right).

Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology

Jonas F Ludvigsson,^{1,2} Julio C Bai,³ Federico Biagi,⁴ Timothy R Card,⁵ Carolina Ciacci,⁶ Paul J Ciditira,⁷ Peter H R Green,⁸ Marios Hadjivassiliou,⁹ Anne Holdoway,¹⁰ David A van Heel,¹¹ Katri Kaukinen,^{12,13,14} Daniel A Leffler,¹⁵ Jonathan N Leonard,¹⁶ Knut E A Lundin,¹⁷ Norma McGough,¹⁸ Mike Davidson,¹⁹ Joseph A Murray,²⁰ Gillian L Swift,²¹ Marjorie M Walker,²² Fabiana Zingone,²³ David S Sanders,²⁴ Authors of the BSG Coeliac Disease Guidelines Development Group

*A combination of immunoassays offer the best sensitivity **if either a positive IgA-TG2 or IgG-DGP is considered a positive detection test.***

The combination of IgA-TG2 and IgG-DGP is particularly useful as in addition to detection of patients with CD who are IgA deficient, IgG-DGP was able to detect a few more IgA-sufficient patients who were missed by IgA-TG2 alone.

Discordances sérologies / biopsies intestinales

Génotypage HLA-DQ2/ DQ8

- Pour exclure une maladie coeliaque
- Prédisposition génétique qui implique des combinaisons des gènes DQA1 et DQB1 codant pour les molécules HLA de classe II:
 - 95% des coel sont HLA-DQA1*0501 – DQB1*02 = DQ2
 - 5% des coel sont HLA-DQA1*0301 – DQB1*0302 = DQ8

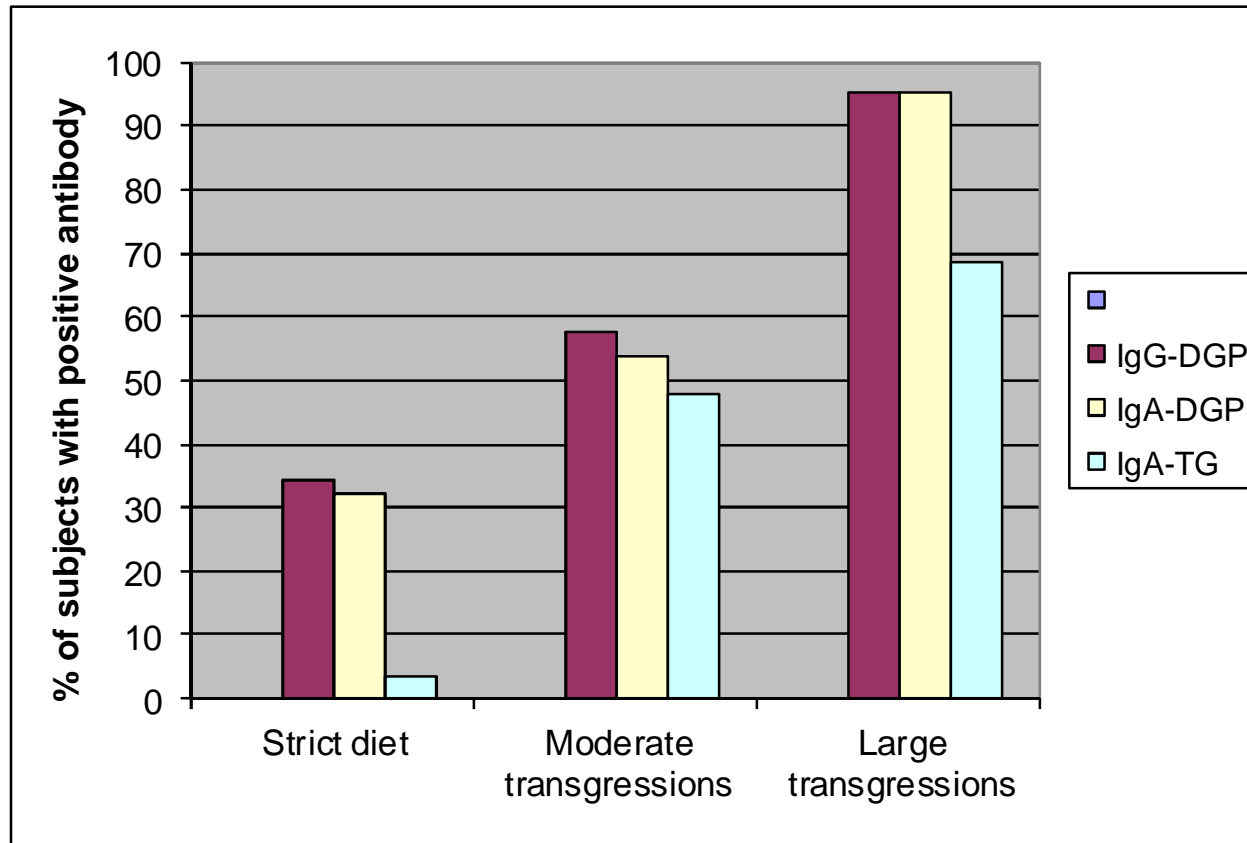
Régime sans gluten

- Amélioration des signes cliniques et biologiques après 1 à 3 mois
- Régression des anomalies histologiques après ~ 12 mois
- Négativation des anticorps spécifiques après ~ 12 mois

Après 3 mois : Diminution prioritaire des IgA:
IgA anti-TG > IgA anti-GL > IgG anti-GL

Écarts de régime

La sérologie détecte mal les écarts modérés



Merci pour votre attention!

Hôpital Erasme – Université Libre de Bruxelles (U.L.B.)
Clinique d'Immunobiologie

- Françoise Mascart
- Julie Smet

- Annick Ocmant
- Helga Kandet Yattara
- Les technologues du laboratoire