



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**RECHERCHE D'ANTICORPS DANS LA MALADIE CŒLIAQUE :  
DIAGNOSTIC ET SUIVI DE L'OBSERVANCE DU RÉGIME  
SANS GLUTEN**

**LES AUTOANTICORPS ANTI-RETICULINE (ARA)**

Classement NABM : chapitre 7-03 Auto-immunité - code : 1474

**LES ANTICORPS ANTI-GLIADINE (AGA)**

IgA : Classement NABM : 7-03 Auto-immunité - code : 1476

IgG : Classement NABM : 7-03 Auto-immunité - code : 1477

**LES AUTOANTICORPS ANTI-ENDOMYSIUM (AEM)**

Classement NABM : 7-03 Auto-immunité - code : 1475

**LES AUTOANTICORPS ANTI-TRANSGLUTAMINASE (ATG)**

Classement NABM : non classé – code : non codé

**JANVIER 2007**

**Service évaluation des actes professionnels**

Ce dossier est téléchargeable sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

**Haute Autorité de santé**  
Service communication  
2 avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX  
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de santé en **janvier 2007**.

**HAS (Haute Autorité de santé)**

Service communication

2 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX

Tél. : 01 55 93 70 00 – Fax : 01 55 93 74 00

© **HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ - 2007**

## L'ÉQUIPE

---

Ce dossier a été réalisé par le Dr Fabienne Quentin, docteur ès sciences, Chef de projet au Service évaluation des actes professionnels.

La recherche documentaire a été effectuée par Elisabeth Croslebailly, Eléa Jolibois et Sophie Despeyroux, documentalistes, avec l'aide de Julie Mokhbi, sous la direction du Dr Frédérique Pagès, docteur ès sciences.

L'organisation de la réunion et le secrétariat ont été réalisés par Félix Muller.

.....  
Pour tout contact au sujet ce dossier :

Tél. : 01 55 93 71 12

Fax : 01 55 93 74 35

E-mail : [contact.seap@has-sante.fr](mailto:contact.seap@has-sante.fr)

Service évaluation des actes professionnels  
Chef de service, Dr Sun Hae Lee-Robin  
Adjoint au chef de service, Dr Denis Jean David, docteur ès sciences

## SYNTHÈSE

---

### INTRODUCTION

Ce rapport décrit les résultats de l'évaluation des actes de recherche des anticorps anti-réticuline, anti-gliadine, anti-endomysium et anti-transglutaminase dans la maladie cœliaque.

Ces évaluations ont été demandées par la Société Française d'Immunologie. Elle propose l'inscription de l'acte de recherche des anticorps anti-transglutaminase, la radiation de la recherche des anticorps anti-réticuline de la nomenclature des actes de biologie médicale, et demande une évaluation des actes de recherche des anticorps anti-gliadine et anticorps anti-endomysium en vue d'une redéfinition de leurs indications.

La Haute Autorité de santé a évalué le service attendu de ces actes pour rendre un avis quant aux conditions d'inscription, ou à la radiation de ces actes, de la nomenclature des actes de biologie médicale.

### CONTEXTE

La maladie cœliaque est une entéropathie inflammatoire chronique auto-immune provoquée par un antigène alimentaire, la gliadine du gluten. La présentation clinique de la maladie cœliaque est très variable, allant de la forme asymptomatique à la malnutrition sévère. Les manifestations les plus communes de la maladie cœliaque sont des douleurs abdominales, une diarrhée chronique, un amaigrissement, des pathologies osseuses, l'anémie et la fatigue.

Le diagnostic de la maladie cœliaque est posé grâce à la combinaison d'arguments cliniques, biologiques et de la biopsie de l'intestin grêle. En cas de signes cliniques faisant suspecter une maladie cœliaque, un test sérologique de recherche des anticorps produits au cours de la maladie est réalisé. Plusieurs tests sérologiques existent : la recherche des anticorps anti-réticuline de classe IgA, anti-gliadine de classe IgA et IgG, anti-endomysium de classe IgA et IgG, et anti-transglutaminase de classe IgA et IgG. Généralement, lorsque les tests sérologiques sont positifs, une biopsie de l'intestin grêle est indiquée.

Le traitement de la maladie cœliaque repose sur un régime sans gluten, à vie. Le gluten est la fraction protéique de la farine de blé, de seigle et d'orge. L'appréciation du suivi de l'observance du régime sans gluten repose sur l'évolution des signes cliniques, des tests sérologiques et sur des critères histologiques.

Le diagnostic définitif de la maladie cœliaque est posé après régression de l'atrophie des villosités intestinales et/ou la disparition des symptômes cliniques, à la suite d'un régime sans gluten.

Les anticorps anti-réticuline de classe IgA sont recherchés par immunofluorescence indirecte sur coupe de tissus murins. Cet acte est inscrit à la nomenclature des actes de biologie médicale. En 2004, le nombre d'actes remboursés est estimé à 3 800 (données de la nomenclature des actes de biologie médicale). Le libellé exact n'a été identifié dans aucune des quatre nomenclatures étrangères consultées.

La recherche des anticorps anti-gliadine de classe IgA et IgG se fait généralement par méthode *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*. L'antigène reconnu est la gliadine. Cet acte est inscrit à la nomenclature des actes de biologie médicale. En 2004, le nombre d'actes remboursés est estimé à 34 000 pour les anticorps de classe IgA, et à 33 000 pour les anticorps de classe IgG (données de la nomenclature des actes de biologie médicale). Le libellé exact a été retrouvé dans deux des quatre nomenclatures étrangères consultées (australienne et belge).

Les anticorps anti-endomysium de classe IgA et IgG sont recherchés par immunofluorescence indirecte soit sur coupe d'œsophage de singe, soit sur coupe de cordon ombilical humain. L'acte de recherche des anticorps anti-endomysium est inscrit à la nomenclature des actes de biologie médicale. En 2004, le nombre d'actes remboursés est estimé à 32 000 (données de la

nomenclature des actes de biologie médicale). Le libellé exact a été retrouvé dans une des quatre nomenclatures étrangères consultées (australienne).

La recherche des anticorps anti-transglutaminase de classe IgA et IgG se fait par une technique *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*. La transglutaminase de cobaye (technique anticorps anti-transglutaminase de cobaye) ou la transglutaminase recombinante humaine (technique anticorps anti-transglutaminase humaine recombinante) peuvent être utilisées. L'acte de recherche des anticorps anti-transglutaminase n'est pas inscrit à la nomenclature des actes de biologie médicale. Le libellé exact a été retrouvé dans une des quatre nomenclatures étrangères consultées (australienne).

## EVALUATION

La méthode proposée par la HAS pour évaluer le service attendu des actes professionnels est fondée sur les données scientifiques identifiées et la position des professionnels réunis dans un groupe de travail.

### Analyse critique des données de la littérature

#### Publications étudiées

Une recherche documentaire a été effectuée par interrogation des principales bases de données bibliographiques médicales (*Medline, The Cochrane Library, National guideline clearinghouse et HTA Database*).

Les recommandations sur la prise en charge de la maladie cœliaque, et dont la méthodologie est précisée, ont été sélectionnées.

Les études évaluant la performance diagnostique des actes de recherche des anticorps anti-réticuline, anti-gliadine, anti-endomysium et anti-transglutaminase, dans le diagnostic de la maladie cœliaque et le suivi de l'observance du régime sans gluten, ont été sélectionnées. Seules les études rapportant des données de sensibilité et de spécificité, étudiant une population de patients adultes ou enfants et renseignant le test de référence du diagnostic de la maladie cœliaque, ont été sélectionnées :

- pour les actes de recherche des anticorps anti-gliadine, anti-endomysium et anti-transglutaminase, des critères spécifiques en plus de ces critères généraux, ont été définis :
- anticorps anti-gliadine IgA et IgG : seules les séries de cas prospectives utilisant une méthode *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay* ont été retenues ; dans le cas particulier des enfants de moins de deux ans, les séries de cas rétrospectives ont aussi été sélectionnées ;
- anticorps anti-endomysium sur coupe d'œsophage de singe IgA et IgG : les séries de cas prospectives utilisant une méthode par immunofluorescence indirecte ont été sélectionnées ;
- anticorps anti-endomysium sur coupe de cordon ombilical humain IgA et IgG : seules les séries de cas prospectives et rétrospectives utilisant une méthode par immunofluorescence indirecte ont été sélectionnées ;
- anticorps anti-transglutaminase IgA et IgG : seules les séries de cas prospectives et rétrospectives étudiant les anticorps anti-transglutaminase dirigés contre un antigène de cobaye (IgA et IgG) et contre un antigène humain recombinant (IgA et IgG), ont été sélectionnées.

Répondant à ces critères, le nombre d'études évaluant la performance dans le diagnostic de la maladie cœliaque et le suivi de l'observance du régime sans gluten retrouvé est :

- anticorps anti-réticuline : 6 séries de cas (une prospective et cinq rétrospectives) totalisant 611 patients pour la performance diagnostique, et 1 étude longitudinale de 30 patients pour le suivi de l'observance du régime sans gluten ;
- anticorps anti-gliadine IgA et IgG : pour les IgA, 12 séries de cas (11 prospectives et 1 rétrospective) totalisant 1 245 patients pour la performance diagnostique, et 5 études longitudinales totalisant 375 patients pour le suivi de l'observance du régime sans gluten ;

pour les IgG, 9 séries de cas prospectives totalisant 987 patients pour la performance diagnostique, et 4 études longitudinales totalisant 136 patients pour le suivi de l'observance du régime sans gluten ;

- anticorps anti-endomysium sur coupe d'œsophage de singe IgA et IgG : pour les IgA, 8 séries de cas prospectives totalisant 1 045 patients pour la performance diagnostique, et 3 études longitudinales totalisant 279 patients pour le suivi de l'observance du régime sans gluten ; aucune série de cas étudiant les anticorps anti-endomysium sur coupe d'œsophage de singe de classe IgG n'a été identifiée ;
- anticorps anti-endomysium sur coupe de cordon ombilical humain IgA et IgG : pour les IgA, 8 séries de cas (4 prospectives et 4 rétrospectives) totalisant 962 patients pour la performance diagnostique, et 1 étude longitudinale totalisant 95 patients pour le suivi de l'observance du régime sans gluten ; aucune série de cas étudiant les anticorps anti-endomysium de cordon ombilical humain de classe IgG n'a été identifiée ;
- anticorps anti-transglutaminase de cobaye IgA et IgG : pour les IgA, 9 séries de cas (4 prospectives et 5 rétrospectives) totalisant 1 146 patients pour la performance diagnostique, et 2 études longitudinales totalisant 305 patients pour le suivi de l'observance du régime sans gluten ; Pour les IgG, 1 série de cas rétrospective totalisant 92 patients pour la performance diagnostique, et aucune étude pour le suivi de l'observance du régime sans gluten ;
- anticorps anti-transglutaminase humaine recombinante IgA et IgG : pour la performance diagnostique, 5 séries de cas (4 prospectives et 1 rétrospective) totalisant 712 patients pour les IgA, et 2 séries de cas prospectives totalisant 277 patients pour les IgG. Aucune étude analysant le suivi de l'observance du régime sans gluten n'a été identifiée pour les IgA et les IgG.

Deux recommandations sur la place de ces actes dans la stratégie diagnostique de bonne méthodologie ont été identifiées.

**Efficacité****Diagnostic de la maladie cœliaque**

Les valeurs de sensibilité et de spécificité des actes de recherche des anticorps anti-réticuline, anticorps anti-gliadine, anticorps anti-endomysium et anticorps anti-transglutaminase retrouvées dans les études analysées, sont synthétisées dans les 2 tableaux suivants.

Synthèse des valeurs de sensibilité en % de la recherche des anticorps anti-réticuline, anticorps anti-gliadine, anticorps anti-endomysium et anticorps anti-transglutaminase dans le diagnostic de la maladie cœliaque.

	Adultes	Enfants âge moyen > 2 ans ou NR	Enfants âge ≤ 2 ans	Enfants déficients en IgA
ARA (IgA)	50 à 90 (4 SC/n = 416)	65 & 89 (2 SC/n = 181)	35 (1 SC/n = 14)	NR
AGA (IgA)	64 à 95 (6 SC/n = 616)	74 à 95 (6 SC/n = 722)	85 (1 SC/n = 14)	NR
AGA (IgG)	73 à 100 (3 SC/n = 279)	83 à 100 (6 SC/n = 771)	NR	45 & 100 (2 SC/n = 191)
AEM OS (IgA)	74 à 100 (4 SC/n = 603)	75 à 98 (4 SC/n = 442)	NR	NR
AEM OS (IgG)	NR	NR	NR	NR
AEM CH (IgA)	75 à 96 (5 SC/n = 694)	95 & 100 (2SC/n = 247)	88 (1 SC/n = 21)	NR
AEM CH (IgG)	NR	NR	NR	NR
ATG C (IgA)	66 à 100 (6 SC/n = 856)	89 à 96 (3 SC/n = 290)	NR	NR
ATG C (IgG)	44 (1 SC/n = 92)	NR	NR	NR
ATG RH (IgA)	100 (1 SC/n = 217)	90 à 96 (4 SC/n = 474)	94 (1 SC/n = 21)	NR
ATG RH (IgG)	NR	NR	NR	99 & 100 (2 SC/n = 277)

ARA : autoanticorps antiréticuline ; AGA : anticorps anti-gliadine ; AEM OS : autoanticorps anti-endomysium sur coupe d'œsophage de singe ; AEM CH : autoanticorps anticellules endomysiales sur coupe de cordon ombilical humain ; ATG C : autoanticorps anti-transglutaminase utilisant comme antigène la transglutaminase de cobaye, ATG RH : autoanticorps anti-transglutaminase utilisant comme antigène la transglutaminase humaine recombinante. ; n : nombre total de patients ; NR : non renseigné ; SC : série de cas.

Synthèse des valeurs de spécificité en % de la recherche des anticorps anti-réticuline, anticorps anti-gliadine, anticorps anti-endomysium sur coupe d'œsophage de singe et de cordon ombilical humain et anticorps anti-transglutaminase dans le diagnostic de la maladie cœliaque.

	Adultes	Enfants âge moyen > 2 ans ou NR	Enfants âge ≤ 2 ans	Enfants déficients en IgA
ARA (IgA)	93 à 100 (4 SC/n = 416)	100 (2 SC/n = 195)	NR	NR
AGA (IgA)	65 à 89 (6 SC/n = 616)	83 à 94 (6 SC/n = 722)	NR	NR
AGA (IgG)	70 à 78 (3 SC/n = 279)	65 à 98 (6 SC/n = 771)	NR	80 & 81 (2 SC/n = 191)
AEM OS (IgA)	97 à 100 (4 SC/n = 603)	89 à 98 (4 SC/n = 442)	NR	NR
AEM OS (IgG)	NR	NR	NR	NR
AEM CH (IgA)	98 à 100 (5 SC/n = 694)	77 & 100 (2 SC/n = 247)	100 (1 SC/n = 21)	NR
AEM CH (IgG)	NR	NR	NR	NR
ATG C (IgA)	92 à 98 (6 SC/n = 856)	92 à 100 (n = 290)	NR	NR
ATG C (IgG)	88 (1 SC/n = 92)	NR	NR	NR
ATG RH (IgA)	100 (1 SC/n = 217)	98 à 100 (4 SC/n = 474)	100 (1 SC/n = 21)	NR
ATG RH (IgG)	NR	NR	NR	61 & 99 (2 SC/n = 277)

ARA : Autoanticorps antiréticuline ; AGA : Anticorps anti-gliadine ; AEM OS : Autoanticorps anti-endomysium sur coupe d'œsophage de singe ; AEM CH : Autoanticorps anticellules endomysiales sur coupe de cordon ombilical humain ; ATG C : Autoanticorps anti-transglutaminase utilisant comme antigène la transglutaminase de cobaye, ATG RH : Autoanticorps anti-transglutaminase utilisant comme antigène la transglutaminase humaine recombinante ; n : nombre total de patients ; NR : Non renseigné ; SC : Série de cas.

En conclusion, et bien qu'il s'agisse d'une comparaison indirecte, car les données ne proviennent pas des mêmes séries de cas, les séries de cas analysées montrent que :

- la recherche des anticorps anti-transglutaminase recombinante humaine de type IgA présente un intérêt dans le diagnostic de la maladie cœliaque chez les adultes, les enfants de plus et de moins de deux ans ;
- la recherche des anticorps anti-transglutaminase recombinante humaine de type IgG semble présenter un intérêt dans le diagnostic de la maladie cœliaque chez les enfants déficients en IgA ;
- la recherche des anticorps anti-transglutaminase de cobaye de classe IgA semble présenter un intérêt dans le diagnostic de la maladie cœliaque chez les adultes et chez les enfants de plus de deux ans ;
- la recherche des anticorps anti-transglutaminase de cobaye de classe IgG ne semble pas présenter d'intérêt dans le diagnostic de la maladie cœliaque chez l'adulte ;
- la recherche des anticorps anti-endomysium sur coupe de cordon ombilical de classe IgA semble présenter un intérêt dans le diagnostic de la maladie cœliaque chez les adultes et les enfants de moins de deux ans. Elle ne semble pas présenter un intérêt chez les enfants de plus de deux ans ;

- la recherche des anticorps anti-endomysium sur coupe d'œsophage de singe de classe IgA semble présenter un intérêt dans le diagnostic de la maladie cœliaque chez les adultes et les enfants de plus de deux ans ;
- la recherche des anticorps anti-gliadine de classe IgA semble présenter un intérêt dans le diagnostic de la maladie cœliaque chez les enfants de moins de deux ans, et ne semble pas présenter d'intérêt dans le diagnostic de la maladie cœliaque chez les adultes et les enfants de plus de deux ans ;
- la recherche des anticorps anti-gliadine de type IgG présente un intérêt dans le diagnostic de la maladie cœliaque chez les enfants de déficients en IgA, et ne semble pas présenter d'intérêt dans le diagnostic de la maladie cœliaque chez les adultes et les enfants de plus de deux ans ;
- l'analyse des 14 séries de cas étudiant la performance diagnostique des anticorps anti-gliadine de classe IgA et IgG chez les adultes et les enfants (déficients en IgA ou non) n'a pas permis d'établir une corrélation entre les valeurs de sensibilité et de spécificité et la technique utilisée (origine du test, antigène, anticorps secondaire) ;
- la recherche des anticorps anti-réticuline de classe IgA ne présente pas d'intérêt chez les adultes et les enfants de plus et de moins de deux ans.

#### Suivi de l'observance du régime sans gluten

Deux études totalisant 305 patients évaluant la corrélation entre la disparition des anticorps anti-gliadine IgA et IgG, des anticorps anti-endomysium sur coupe de cordon ombilical humain et sur coupe d'œsophage de singe IgA et des anticorps anti-transglutaminase de cobaye IgA et l'observance du régime sans gluten ont été analysées. Ces séries de cas rapportent que plus le régime sans gluten est observé, plus le pourcentage de patients positifs pour la recherche de ces anticorps diminue.

La disparition des anticorps anti-gliadine de classe IgA et IgG, anticorps anti-endomysium sur coupe de cordon ombilical humain et sur coupe d'œsophage de singe et anticorps anti-transglutaminase de cobaye de classe IgA, est donc corrélée à l'observance du régime sans gluten.

#### **Place dans la stratégie diagnostique**

##### Adulte

L'analyse d'une recommandation a permis d'identifier qu'en cas de symptômes faisant suspecter une maladie cœliaque, la recherche des anticorps anti-endomysium IgA et des anticorps anti-transglutaminase humaine recombinante IgA est indiquée. Si le résultat d'un de ces deux autoanticorps est positif, une biopsie de l'intestin grêle est indiquée.

La recherche des anticorps anti-réticuline n'est pas citée, et la recherche des anticorps anti-gliadine n'est formellement pas recommandée dans la stratégie diagnostique de la maladie cœliaque.

La gradation de la recommandation n'est pas précisée.

##### Enfants

L'analyse d'une recommandation du *National Institutes of Health* de 2004 a permis d'identifier qu'en cas de symptômes faisant suspecter la présence d'une maladie cœliaque, la recherche des anticorps anti-transglutaminase humaine recombinante IgA est indiquée. Si le résultat est positif, une biopsie de l'intestin grêle est indiquée. Dans le cas où la biopsie de l'intestin grêle ne montrerait pas de changement histologique caractéristique de la maladie cœliaque, la recherche d'anticorps anti-endomysium IgA est à envisager.

La recherche des anticorps anti-réticuline n'est pas citée, et la recherche des anticorps anti-gliadine de classe IgA et IgG n'est pas formellement recommandée dans la stratégie diagnostique de la maladie cœliaque.

La gradation de la recommandation n'est pas précisée.

### **Place dans la stratégie de suivi de l'observance du régime sans gluten**

L'analyse de la littérature n'a pas permis d'identifier la place de la recherche des anticorps anti-réticuline, anticorps anti-gliadine, anticorps anti-endomysium et anticorps anti-transglutaminase dans la stratégie de suivi de l'observance du régime sans gluten.

### **Conditions d'exécution**

La réalisation de ces actes doit se faire conformément au guide de bonne exécution des analyses.

### **Impact sur la santé de la population, le système de soins et les programmes de santé publique**

L'analyse de la littérature n'a pas permis d'identifier de données.

### **Sécurité**

Ces actes de biologie médicale ne posent pas de problème particulier, car ils sont réalisés à partir d'un prélèvement sanguin veineux.

### **Position du groupe de travail**

#### **Indications**

Pour le groupe de travail, au vu des données de la littérature, ces quatre actes sont à évaluer dans les indications : diagnostic de la maladie cœliaque, et suivi de l'observance du régime sans gluten suite au diagnostic de cette maladie.

#### **Efficacité**

##### Diagnostic de la maladie cœliaque

Le groupe de travail a estimé que les données de sensibilité et de spécificité synthétisées dans le dossier reflètent bien les données de la littérature.

Il a estimé que parmi les actes de recherche des anticorps anti-réticuline, anticorps anti-gliadine (IgA et IgG), anticorps anti-endomysium (IgA et IgG) et anticorps anti-transglutaminase (IgA et IgG), seuls les actes de recherches des anticorps anti-endomysium (IgA, IgG) et anticorps anti-transglutaminase (IgA, IgG) ont leur place dans la stratégie diagnostique de la maladie cœliaque, car :

- parmi les quatre actes évalués, la recherche des anticorps anti-endomysium IgA et des anticorps anti-transglutaminase IgA présente les meilleures performances dans le diagnostic de la maladie cœliaque ;
- pour les patients déficients en IgA, la recherche des anticorps anti-endomysium IgG (avis d'experts) et des anticorps anti-transglutaminase IgG présente les meilleures performances dans le diagnostic de la maladie cœliaque ;
- la performance diagnostique des anticorps anti-réticuline est inférieure à celle des anticorps anti-endomysium et des anticorps anti-transglutaminase ; cet acte n'a pas d'intérêt dans le diagnostic de la maladie cœliaque ; il n'existe pas d'autres indications résiduelles pour cet acte ;
- les actes de recherche des anticorps anti-gliadine IgA et IgG sont sans intérêt dans le diagnostic de la maladie cœliaque étant donné que :
  - il existe des actes plus performants (spécificité anticorps anti-gliadine IgG et IgG < spécificité anticorps anti-endomysium et des anticorps anti-transglutaminase) ;
  - la performance diagnostique des kits disponibles dans le commerce est très variable.

Le groupe de travail a précisé qu'il n'existe pas d'autres indications résiduelles pour ces actes.

Les coupes de cordon ombilical humain n'étant pas commercialisées, en pratique courante, la recherche d'anticorps anti-endomysium est réalisée sur coupe d'œsophage de singe (anticorps anti-endomysium œsophage de singe). La recherche des anticorps anti-transglutaminase à partir d'une transglutaminase de cobaye n'est plus réalisée, au profit de la transglutaminase humaine (anticorps anti-transglutaminase humaine recombinante).

### Suivi de l'observance du régime sans gluten

Le groupe de travail a précisé qu'après 6 et 12 mois de régime sans gluten, la disparition des anticorps qui était positifs au moment du diagnostic (anticorps anti-transglutaminase IgA ou IgG ou anticorps anti-endomysium œsophage de singe IgA ou IgG), est corrélée à l'observance du régime sans gluten, mais n'exclut pas d'écarts minimes au régime sans gluten.

Le groupe de travail, et en particulier les cliniciens, ont précisé que la réalisation du test après 6 et 12 mois de régime sans gluten permet d'encourager le patient dans son régime.

### **Place dans la stratégie diagnostique**

Le groupe de travail a replacé les actes de recherche des anticorps anti-endomysium (IgA et IgG) et anticorps anti-transglutaminase (IgA et IgG) dans la stratégie du diagnostic de la maladie cœliaque chez les adultes et les enfants.

Deux catégories de patients suspectés de maladie cœliaque ont été identifiées :

- déficit en IgA inconnu au départ ou non déficients ;
- déficit en IgA connu au départ.

### Patients, dont le déficit en IgA est inconnu au départ ou non déficients

Le groupe de travail a estimé que la recherche des anticorps anti-transglutaminase IgA est à réaliser en première intention. En effet, bien qu'il s'agisse d'une comparaison indirecte, la performance diagnostique des anticorps anti-transglutaminase IgA est supérieure à celle des anticorps anti-endomysium (sensibilité anticorps anti-transglutaminase > sensibilité anticorps anti-endomysium).

Le groupe de travail a indiqué qu'en cas de résultat négatif de recherche des anticorps anti-transglutaminase IgA, la suspicion de maladie cœliaque et la présence de gluten dans le régime alimentaire habituel du patient sont à réévaluer.

Si ces deux éléments sont confirmés, la recherche d'un déficit en IgA est à réaliser. En cas de déficit en IgA, la recherche des anticorps anti-transglutaminase IgG ou anticorps anti-endomysium IgG est à réaliser en deuxième intention. Une série de cas prospective citée dans le dossier de synthèse rapporte une sensibilité de 100 % et une spécificité de 61 % des anticorps anti-transglutaminase IgG dans cette indication (1). En revanche, l'analyse de la littérature n'a pas permis d'identifier d'article rapportant les valeurs de sensibilité et de spécificité des anticorps anti-endomysium IgG chez les patients déficients en IgA. Un complément d'analyse de la littérature va être effectué sur ce sujet, mais il semble que l'analyse déjà faite soit assez complète<sup>1</sup>. Si la recherche complémentaire ne permet pas d'identifier de données de la littérature, la stratégie diagnostique ne sera pas remise en cause.

S'il n'y a pas de déficit en IgA, chez les enfants, il est possible de répéter la sérologie (anticorps anti-transglutaminase IgA et/ou anticorps anti-endomysium IgA). Le groupe de travail a estimé qu'en cas de maladie cœliaque débutante, les anticorps anti-transglutaminase IgA ou anticorps anti-endomysium IgA ne sont pas toujours présents. Un complément de recherche bibliographique va être effectué sur ce sujet<sup>2</sup>. Si la recherche complémentaire ne permet pas d'identifier de données de la littérature, la stratégie diagnostique ne sera pas remise en cause.

### Patients, dont le déficit en IgA est connu au départ

Le groupe de travail a estimé que la recherche des anticorps anti-transglutaminase IgG ou anticorps anti-endomysium IgG est à réaliser en première intention.

En cas de résultat négatif de recherche des anticorps anti-transglutaminase IgG ou anticorps anti-endomysium IgG, chez les adultes et les enfants, la suspicion de maladie cœliaque et la présence de gluten dans le régime alimentaire habituel du patient sont à réévaluer. Chez les

---

<sup>1</sup> Le complément d'analyse de la littérature réalisé après la réunion du groupe de travail n'a pas permis d'identifier de nouvelles études.

<sup>2</sup> Le complément d'analyse de la littérature réalisé après la réunion du groupe de travail n'a pas permis d'identifier de nouvelle étude.

enfants, il est possible de répéter la sérologie (anticorps anti-transglutaminase IgG ou anticorps anti-endomysium IgG).

### **Impact sur la prise en charge thérapeutique**

Chez l'adulte, le résultat des biopsies de l'intestin grêle est un prérequis indispensable à la mise en place du traitement à vie : le régime sans gluten.

Chez les enfants, les biopsies de l'intestin grêle étant réalisées sous anesthésie générale, cet acte ne fait pas un consensus au sein de la communauté médicale, en raison du risque encouru par les patients.

### **Place dans le suivi de l'observance du régime sans gluten**

Pour les deux catégories de patients cités ci-dessus, le groupe de travail a précisé qu'en cas de positivité de la recherche des anticorps anti-transglutaminase (IgA ou IgG) ou des anticorps anti-endomysium (IgA ou IgG) à n'importe quelle étape de la stratégie diagnostique, des biopsies de l'intestin grêle sont réalisées. Cette stratégie est en accord avec les données de deux recommandations citées dans le dossier de synthèse.

Le groupe de travail a indiqué qu'après une évaluation complète, un résultat négatif de recherche d'anticorps anti-endomysium ou anticorps anti-transglutaminase évite le plus souvent d'avoir recours à une biopsie de l'intestin grêle.

### **Répétition de l'acte**

Chez les enfants qui se portent bien après l'arrêt du régime sans gluten, la recherche des autoanticorps est à répéter tous les ans, afin de vérifier qu'il n'y a pas de rechutes (avis d'expert). Cela permet d'éviter les complications des formes asymptomatiques de la maladie cœliaque.

### **Condition d'exécution**

Les patients doivent être à jeun au moment de la prise de sang.

Le groupe de travail a précisé que la technique de recherche des anticorps anti-endomysium est à réaliser sur coupe d'œsophage de singe, car :

- les coupes de cordon ombilical humain ne sont pas commercialisées ;
- en pratique courante, la recherche d'anticorps anti-endomysium est réalisée sur coupe d'œsophage de singe.

Le groupe de travail a précisé que la technique de recherche des anticorps anti-transglutaminase est à réaliser à partir de la transglutaminase humaine, car la recherche des anticorps anti-transglutaminase à partir d'une transglutaminase de cobaye n'est plus réalisée, et ce au profit de la transglutaminase humaine.

### **Formation nécessaire**

La réalisation de l'acte de recherche des anticorps anti-endomysium requiert un professionnel expérimenté en immunofluorescence indirecte.

### **Population cible**

La recherche des anticorps anti-transglutaminase de classe IgA est un acte de première intention chez les patients suspectés de maladie cœliaque (sans déficit en IgA ou, dont le déficit en IgA inconnu au moment de la suspicion). Ainsi, on peut estimer la population cible de cet acte entre 32 000 (nombre d'actes de recherche anticorps anti-endomysium remboursés en 2004) et 156 000 (d'après la prévalence de la maladie cœliaque en Espagne).

Les actes de recherche des anticorps anti-transglutaminase de classe IgG et anticorps anti-endomysium de classe IgG étant indiqués chez les patients suspectés de maladie cœliaque et déficitaires en IgA, la population cible de ces actes est moins importante que celle de l'acte de recherche des anticorps anti-transglutaminase de classe IgA.

L'acte de recherche des anticorps anti-endomysium de classe IgA étant indiqué en deuxième intention, chez les enfants suspectés de maladie cœliaque, la population cible de ces actes est moins importante de celle de l'acte de recherche des anticorps anti-transglutaminase de classe IgA.

## **CONCLUSION**

### **Les autoanticorps anti-réticuline**

#### **Intérêt diagnostique**

La recherche des anticorps anti-réticuline est un acte moins efficace que la recherche des anticorps anti-endomysium et des anticorps anti-transglutaminase pour poser le diagnostic de la maladie cœliaque (sensibilité anticorps anti-réticuline < sensibilité anticorps anti-endomysium et anticorps anti-transglutaminase, comparaison indirecte de séries de cas) (données de la littérature et avis du groupe de travail).

#### **Intérêt en santé publique**

Aucune donnée n'a été identifiée.

#### **Conclusion**

Le Service attendu (SA) est considéré insuffisant, car :

- la performance diagnostique est mauvaise ;
- il existe des alternatives plus efficaces ;
- il n'est plus réalisé dans la pratique courante.

L'Amélioration du service attendu (ASA) est sans objet

### **Les anticorps anti-gliadine de classe IgA et IgG**

#### **Intérêt diagnostique**

Les actes de recherche des anticorps anti-gliadine IgA et IgG sont moins efficaces que les actes de recherche des anticorps anti-endomysium et des anti-transglutaminase (spécificité anticorps anti-gliadine IgG et IgG < spécificité anticorps anti-endomysium et des anticorps anti-transglutaminase, comparaison indirecte de séries de cas) pour poser le diagnostic de la maladie cœliaque (données de la littérature et avis du groupe de travail).

La performance diagnostique des kits disponibles dans le commerce est très variable d'un kit à l'autre (avis du groupe de travail).

L'analyse de ces séries de cas n'a pas permis d'établir une corrélation entre les valeurs de sensibilité et de spécificité et la technique utilisée (origine du test, antigène, anticorps secondaire).

Deux recommandations préconisent formellement de ne pas rechercher les anticorps anti-gliadine de classe IgA et IgG dans la stratégie diagnostique de la maladie cœliaque.

#### **Intérêt en santé publique**

Aucune donnée n'a été identifiée.

#### **Conclusion**

Le SA est considéré insuffisant, car :

- la performance diagnostique est variable, et l'analyse de la littérature n'a pas permis d'identifier une technique de recherche des anticorps anti-gliadine donnant la meilleure performance diagnostique ;
- il existe des alternatives plus efficaces ; l'expérience des professionnels et l'analyse de la littérature rapportent que les actes de recherche des anticorps anti-gliadine IgA et IgG sont

- moins efficaces que les actes de recherche des anticorps anti-endomysium et des anticorps anti-transglutaminase pour poser le diagnostic de la maladie cœliaque ;
- deux recommandations préconisent formellement de ne pas rechercher d'anticorps anti-gliadine IgA et IgG dans la stratégie diagnostique de la maladie cœliaque.

L'ASA est sans objet.

## **Les autoanticorps anti-endomysium de classe IgA**

### **Intérêt diagnostique**

La recherche des anticorps anti-endomysium IgA est un acte efficace pour poser le diagnostic de la maladie cœliaque (données de la littérature et avis du groupe de travail), et pour suivre l'observance du régime sans gluten (données de la littérature et avis du groupe de travail).

#### Place dans la stratégie diagnostique

Cet acte est indiqué en 2<sup>ème</sup> intention, après un premier test négatif pour la recherche des anticorps anti-transglutaminase IgA, chez les enfants suspectés de maladie cœliaque, ayant une alimentation habituelle n'excluant pas le gluten, et ne présentant pas de déficit en IgA.

Après une évaluation complète, un résultat négatif de recherche des anticorps anti-endomysium IgA évite le plus souvent d'avoir recours à une biopsie de l'intestin grêle.

#### Place dans la stratégie de suivi de l'observance du régime sans gluten

Cet acte est à réaliser après 6 et 12 mois de régime sans gluten, chez les enfants qui étaient positifs pour la recherche d'anticorps anti-endomysium IgA au moment du diagnostic, après un examen clinique, et après avoir vérifié l'observance du régime sans gluten par un interrogatoire. La réalisation du test après 6 et 12 mois de régime sans gluten permet d'encourager le patient dans son régime.

### **Intérêt de santé publique**

La population cible est estimée entre 32 000 et 156 000.

### **Conclusion**

Le SA est considéré suffisant. L'ASA est modérée (III), car chez les enfants :

- il participe au diagnostic de la maladie cœliaque comme test de 2<sup>ème</sup> intention ;
- la recherche d'anticorps anti-endomysium peut éviter d'avoir recours à une biopsie de l'intestin grêle, et ainsi de limiter les risques liés à l'anesthésie générale ;
- il permet d'encourager le patient dans l'observance du régime sans gluten ;
- cependant, il n'existe pas d'étude démontrant que la répétition d'un test sérologique après un premier test négatif permet de poser le diagnostic de la maladie cœliaque.

## **Les autoanticorps anti-endomysium de classe IgG**

### **Intérêt diagnostique**

La recherche des anticorps anti-endomysium IgG est un acte efficace pour poser le diagnostic de la maladie cœliaque (avis du groupe de travail), et pour suivre l'observance du régime sans gluten chez les patients déficitaires en IgA (avis du groupe de travail).

#### Place dans la stratégie diagnostique

Cet acte est indiqué chez les patients déficitaires en IgA, et dont le déficit :

- est connu lors de la suspicion de maladie cœliaque :
  - en 1<sup>ère</sup> intention, chez les adultes et les enfants ;
  - en 2<sup>ème</sup> intention, chez les enfants suspectés de maladie cœliaque ayant une alimentation habituelle n'excluant pas le gluten, après un premier test négatif pour la recherche des anticorps anti-transglutaminase IgG ou anticorps anti-endomysium IgG ;

- a été prouvé après un résultat négatif pour la recherche des anticorps anti-transglutaminase IgA, en 2<sup>ème</sup> intention, après avoir confirmé la suspicion de maladie cœliaque et que l'alimentation habituelle n'exclut pas le gluten.

Après une évaluation complète, un résultat négatif de recherche des anticorps anti-endomysium IgG chez les patients déficients en IgA évite le plus souvent d'avoir recours à une biopsie de l'intestin grêle.

#### Place dans la stratégie de suivi de l'observance du régime sans gluten

Cet acte est à réaliser après 6 et 12 mois de régime sans gluten, chez les patients qui étaient positifs pour la recherche d'anticorps anti-endomysium IgG au moment du diagnostic, après un examen clinique, et après avoir vérifié l'observance du régime sans gluten par un interrogatoire. La réalisation du test après 6 et 12 mois de régime sans gluten permet d'encourager le patient dans son régime.

#### **Intérêt de santé publique**

La population cible est estimée entre 32 000 et 156 000.

#### **Conclusion**

Le SA est considéré suffisant. L'ASA est modérée (III), car dans le cas particulier des patients déficients en IgA :

- il participe au diagnostic de la maladie cœliaque comme test de 1<sup>ère</sup> et de 2<sup>ème</sup> intention ;
- il n'a pas été identifié d'étude démontrant l'efficacité de la recherche des anticorps anti-endomysium IgG dans le diagnostic de la maladie cœliaque de patients déficients en IgA ;
- il n'a pas été identifié d'étude démontrant l'efficacité de la recherche des anticorps anti-endomysium IgG dans le suivi de l'observance du régime sans gluten des patients déficients en IgA ;
- il existe une alternative (recherche d'anticorps anti-transglutaminase IgG).

#### **Les anticorps anti-transglutaminase de classe IgA**

##### **Intérêt diagnostique**

La recherche des anticorps anti-transglutaminase (antigène : transglutaminase humaine recombinante) IgA est un acte efficace pour poser le diagnostic de la maladie cœliaque (données de la littérature et avis du groupe de travail), et pour suivre l'observance du régime sans gluten (avis du groupe de travail).

##### Place dans la stratégie diagnostique

Cet acte est indiqué :

- en 1<sup>er</sup> intention, chez les adultes et les enfants suspectés de maladie cœliaque ;
- en 2<sup>ème</sup> intention, après un premier test négatif pour la recherche des anticorps anti-transglutaminase IgA, chez les enfants suspectés de maladie cœliaque, ayant une alimentation habituelle n'excluant pas le gluten, et ne présentant pas de déficit en IgA.

Après une évaluation complète, un résultat négatif de recherche des anticorps anti-transglutaminase IgA évite le plus souvent d'avoir recours à une biopsie de l'intestin grêle (avis du groupe de travail).

##### Place dans la stratégie de suivi de l'observance du régime sans gluten

Cet acte est indiqué après 6 et 12 mois de régime sans gluten, chez les patients qui étaient positifs pour la recherche d'anticorps anti-transglutaminase IgA au moment du diagnostic, après un examen clinique, et après avoir vérifié l'observance du régime sans gluten par un interrogatoire. La réalisation du test après 6 et 12 mois de régime sans gluten permet d'encourager le patient dans son régime (avis du groupe de travail).

### **Intérêt de santé publique**

La population cible est estimée entre 32 000 et 156 000.

### **Conclusion**

Le SA est considéré suffisant. L'ASA est importante (II), car :

- il participe au diagnostic de la maladie cœliaque comme test de 1<sup>ère</sup> intention ;
- après une évaluation complète, un résultat négatif de recherche des anticorps anti-transglutaminase IgA évite le plus souvent d'avoir recours à une biopsie de l'intestin grêle ;
- il permet d'encourager le patient dans l'observance du régime sans gluten ;
- cependant, il n'existe pas d'étude démontrant une corrélation entre la présence des anticorps anti-transglutaminase IgA et l'observance du régime sans gluten.

### **Les anticorps anti-transglutaminase de classe IgG**

#### **Intérêt diagnostique**

Chez les patients déficitaires en IgA, la recherche des anticorps anti-transglutaminase (antigène : transglutaminase humaine recombinante) IgG est un acte efficace pour poser le diagnostic de la maladie cœliaque (données de la littérature et avis du groupe de travail), et suivre l'observance du régime sans gluten (avis du groupe de travail).

#### Place dans la stratégie diagnostique

Cet acte est indiqué chez les patients déficitaires en IgA, et dont le déficit :

- est connu lors de la suspicion de maladie cœliaque :
  - en 1<sup>ère</sup> intention, chez les adultes et les enfants ;
  - en 2<sup>ème</sup> intention, chez les enfants suspectés de maladie cœliaque ayant une alimentation habituelle n'excluant pas le gluten, après un premier test négatif pour la recherche des anticorps anti-transglutaminase IgG ou anticorps anti-endomysium IgG ;
- a été prouvé après un résultat négatif pour la recherche des anticorps anti-transglutaminase IgA, en 2<sup>ème</sup> intention, après avoir confirmé la suspicion de maladie cœliaque et que l'alimentation habituelle n'exclut pas le gluten.

Après une évaluation complète, un résultat négatif de recherche des anticorps anti-transglutaminase IgG chez les patients déficitaires en IgA évite le plus souvent d'avoir recours à une biopsie de l'intestin grêle.

#### Place dans la stratégie de suivi de l'observance du régime sans gluten

Cet acte est indiqué après 6 et 12 mois de régime sans gluten, chez les patients qui étaient positifs pour la recherche d'anticorps anti-transglutaminase IgG au moment du diagnostic, après un examen clinique, et après avoir vérifié l'observance du régime sans gluten par un interrogatoire.

La réalisation du test après 6 et 12 mois de régime sans gluten permet d'encourager le patient dans son régime.

### **Intérêt de santé publique**

La population cible est estimée entre 32 000 et 156 000.

### **Conclusion**

Le SA est considéré suffisant. L'ASA est importante (II), car dans le cas particulier des patients déficitaires en IgA :

- il participe au diagnostic de la maladie cœliaque comme test de 1<sup>ère</sup> intention (adulte et enfant) et de 2<sup>ème</sup> intention (enfant) ;
- après une évaluation complète, un résultat négatif de recherche des anticorps anti-transglutaminase IgG évite le plus souvent d'avoir recours à une biopsie de l'intestin grêle ;

- il permet d'encourager le patient dans l'observance du régime sans gluten ;
- cependant, il n'existe pas d'étude démontrant une corrélation entre la présence des anticorps anti-transglutaminase IgG et l'observance du régime sans gluten.

### **Au Final**

Les avis de la HAS débouchent sur une évolution de l'utilisation des tests biologiques dans la stratégie diagnostique de la maladie cœliaque et le suivi de l'observance du régime sans gluten. En effet, jusqu'à présent était pratiquée (et remboursée par l'Assurance maladie) la recherche des anti-réticulines, des anti-gliadines et des anti-endomysiums. La HAS préconise maintenant de continuer à rechercher les anti-endomysiums, de rechercher un nouveau type d'anticorps (les anti-transglutaminases), et de ne plus rechercher les anti-réticulines et les anti-gliadines. La place respective de la recherche des anti-transglutaminases et des anti-endomysiums a été également précisée dans cette évaluation.

En conséquence, la HAS propose à l'Assurance maladie d'admettre au remboursement les anti-transglutaminases, et de ne plus rembourser les anti-réticulines et les anti-gliadines ; les anti-endomysiums continuant à être remboursés.

Ces avis allant faire évoluer les pratiques actuelles, la HAS réalisera des actions de communication pour expliquer cette évolution avant que le déremboursement des anti-réticulines et des anti-gliadines ne soit effectif, en particulier pour les anti-gliadines, car cet acte est encore assez prescrit et enseigné. Ces actions de communications seront entreprises auprès des différents acteurs du système de santé : les sociétés savantes, les professionnels de santé (prescripteurs et biologistes), les Caisses d'Assurance maladie, les patients et les fournisseurs de réactifs, afin d'expliquer l'évolution du panier de soins (remplacement d'un test par un autre présentant des performances diagnostiques meilleures).