



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

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

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

TABLE DES MATIÈRES

L'ÉQUIPE	3
TABLE DES MATIÈRES	4
SYNTHÈSE	6
LISTE DES ABRÉVIATIONS	20
INTRODUCTION	21
CONTEXTE	22
I. PATHOLOGIE CONCERNÉE : LA MALADIE CŒLIAQUE	22
I.1. Physiopathologie	22
I.2. Biologie de la maladie.....	23
I.3. Diagnostic.....	23
I.4. Traitement.....	24
I.5. Population cible.....	24
II. RECHERCHE D'ANTICORPS ANTI-RÉTICULINE, ANTI-GLIADINE, ANTICELLULES ENDOMYSIALES ET ANTI-TRANSGLUTAMINASE	24
II.1. Indications proposées à l'évaluation et problématiques.....	24
II.2. Descriptions techniques.....	25
III. CONDITIONS ACTUELLES DE LA PRISE EN CHARGE EN FRANCE	26
III.1. Recherche d'autoanticorps anti-réticuline	26
III.2. Recherche d'anticorps anti-gliadine	26
III.3. Recherche d'autoanticorps anti-endomysium	26
III.4. Recherche d'autoanticorps anti-transglutaminase.....	26
IV. IDENTIFICATION DANS LES NOMENCLATURES ÉTRANGÈRES	26
IV.1. Recherche d'autoanticorps anti-réticuline	26
IV.2. Recherche d'anticorps anti-gliadine	27
IV.3. Recherche d'autoanticorps anti-endomysium	27
IV.4. Recherche d'autoanticorps anti-transglutaminase.....	28
ÉVALUATION	29
I. ANALYSE CRITIQUE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE	29
I.1. Recherche documentaire	29
I.2. Performance des actes dans le diagnostic de la maladie cœliaque.....	32
I.3. Suivi de l'observance du régime sans gluten.....	64
I.4. Place des actes dans la stratégie diagnostique et suivi de l'observance au RSG.....	68
I.5. Impact sur la prise en charge thérapeutique	69
I.6. Impact en santé publique	69
I.7. Conditions d'exécution.....	70
I.8. Sécurité, complications de l'acte.....	70
II. POSITION DU GROUPE DE TRAVAIL	70

II.1.	Questionnaire préalable à la réunion	70
II.2.	Réunion du groupe de travail.....	72
III.	ESTIMATION DE LA POPULATION CIBLE	78
	CONCLUSION	79
I.	LES AUTOANTICORPS ANTI-RÉTICULINE	79
I.1.	Intérêt diagnostique	79
I.2.	Intérêt en santé publique.....	79
I.3.	Conclusion.....	79
II.	LES ANTICORPS ANTI-GLIADINE	79
II.1.	Intérêt diagnostique	79
II.2.	Intérêt en santé publique.....	79
II.3.	Conclusion.....	79
III.	LES AUTOANTICORPS ANTI-ENDOMYSIUM	80
III.1.	Les autoanticorps anti-endomysium de classe IgA.....	80
III.2.	Les autoanticorps anti-endomysium de classe IgG.....	80
IV.	LES ANTICORPS ANTI-TRANSGLUTAMINASE	81
IV.1.	Les anticorps anti-transglutaminase de classe IgA.....	81
IV.2.	Les anticorps anti-transglutaminase de classe IgG.....	82
V.	AU FINAL	83
	ANNEXES	84
I.	MÉTHODE GÉNÉRALE D'ÉVALUATION DES ACTES PAR LE SERVICE ÉVALUATION DES ACTES PROFESSIONNELS	84
I.1.	Analyse des données identifiées dans la littérature	84
I.2.	Position des professionnels réunis dans un groupe de travail	85
II.	MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL	86
III.	ACTES EXAMINÉS AU COURS DE LA RÉUNION DU GROUPE DE TRAVAIL	86
IV.	DÉCLARATIONS D'INTÉRÊT	86
	RÉFÉRENCES.....	87
	AVIS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ	97

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 complète¹. 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 sujet². 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

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

² 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 déficitants 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^{ème} 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^{ème} 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^{ère} intention, chez les adultes et les enfants ;
 - en 2^{ème} 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^{ème} 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^{ère} et de 2^{ème} 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^{er} intention, chez les adultes et les enfants suspectés de maladie cœliaque ;
- en 2^{ème} 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^{ère} 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 déficients 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 déficients en IgA, et dont le déficit :

- est connu lors de la suspicion de maladie cœliaque :
 - en 1^{ère} intention, chez les adultes et les enfants ;
 - en 2^{ème} 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^{ème} 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 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 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 déficients en IgA :

- il participe au diagnostic de la maladie cœliaque comme test de 1^{ère} intention (adulte et enfant) et de 2^{ème} 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).

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AEM :	Autoanticorps anti-endomysium.
AGA :	Anticorps anti-gliadine.
AHRQ :	<i>Agency for Healthcare Research and Quality.</i>
ARA :	Autoanticorps anti-réticuline.
ASA :	Amélioration du service attendu.
ATG :	Autoanticorps anti-transglutaminase.
C :	Cobaye.
CH :	Cordon ombilical humain.
ELISA :	<i>Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay.</i>
ESPGHAN :	<i>European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.</i>
IFI :	Immunofluorescence indirecte.
Ig :	Immunoglobuline.
MC :	Maladie cœliaque.
NABM :	Nomenclature des Actes de Biologie Médicale.
OS :	Œsophage de singe.
RH :	Recombinante humaine.
RIA :	<i>RadiImmunoLogical Assay.</i>
RSG :	Régime sans gluten.
SA :	Service attendu.
SC :	Série de cas.
Se :	Sensibilité.
SFI :	Société Française d'Immunologie.
Sp :	Spécificité.
TG :	Transglutaminase.
UNCAM :	Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie.

INTRODUCTION

Dans le cadre de ses missions, la Haute Autorité de santé (HAS) évalue le service attendu des actes professionnels puis, rend un avis quant aux conditions d'inscription ou à la radiation de ces actes sur la liste prévue à l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale (c'est-à-dire la liste des actes pris en charge par l'Assurance maladie). L'avis de la HAS est notamment transmis à l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) qui prend la décision d'inscrire, de modifier les conditions d'inscription ou de radier les actes.

L'évaluation du service attendu de l'acte prend en compte l'intérêt diagnostique ou thérapeutique et l'intérêt de santé publique. Dans l'appréciation de l'intérêt diagnostique ou thérapeutique, sont considérées l'efficacité, la sécurité et la place de l'acte dans la stratégie diagnostique ou thérapeutique. L'intérêt de santé publique est évalué en terme d'impact sur la santé de la population (mortalité, morbidité, qualité de vie, besoin thérapeutique non couvert eu égard à la gravité de la pathologie), d'impact sur le système de soins, et d'impact sur les programmes et politiques de santé publique. Ces différents critères d'évaluation du service attendu de l'acte sont définis dans l'article R. 162-52-1 du Code de la sécurité sociale.

Ce rapport décrit les résultats de l'évaluation des actes de recherche des anticorps anti-réticuline (ARA), anti-endomysium (AEM), anti-gliadine (AGA) et anti-transglutaminase (ATG). Ces évaluations ont été demandées par la Société Française d'Immunologie (SFI). La SFI propose l'inscription de l'acte de recherche des ATG, et la radiation de la recherche des ARA à la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM). Les actes de recherche des AGA et AEM sont évalués en vue d'une redéfinition de leurs indications.

CONTEXTE

Plusieurs tests sérologiques aidant à poser le diagnostic de la maladie cœliaque (MC) et à suivre l'observance du régime sans gluten (RSG) existent. Il s'agit des tests de recherche des anticorps anti-gliadine (AGA) et recherche des autoanticorps anti-réticuline (ARA) et anti-endomysium (AEM). En 1997, l'antigène cible des AEM a été découvert. Il s'agit de la transglutaminase tissulaire. Depuis, la technique de détection des autoanticorps anti-transglutaminase tissulaire (ATG) a été mise au point. Les actes de recherche des AGA, ARA, AEM et ATG sont donc évalués dans les indications du diagnostic de la MC et du suivi de l'observance du RSG.

I. PATHOLOGIE CONCERNÉE : LA MALADIE CŒLIAQUE

I.1. Physiopathologie

La MC est une entéropathie inflammatoire chronique auto-immune provoquée par un antigène alimentaire, la gliadine du gluten. Elle affecte principalement le tractus gastro-intestinal (2). Elle se caractérise par une inflammation chronique de la muqueuse du petit intestin pouvant conduire à une atrophie des villosités intestinales, une malabsorption et d'autres manifestations cliniques. Ces manifestations cliniques peuvent débuter aussi bien pendant l'enfance qu'à l'âge adulte (3).

La présentation clinique de la MC est très variable, allant de la forme asymptomatique à la malnutrition sévère. Les manifestations les plus communes de la MC sont des douleurs abdominales, une diarrhée chronique, un amaigrissement, des pathologies osseuses, l'anémie et la fatigue (4).

Plusieurs formes de MC peuvent être décrites en fonction des manifestations cliniques. La forme classique ou symptomatique correspond aux patients présentant les symptômes classiques de la MC : diarrhée chronique, distension et douleur abdominale, fatigue et parfois malabsorption (5).

Les manifestations cliniques révélant la maladie ont changé de profil au cours de ces vingt dernières années, faisant apparaître la forme atypique de la MC (5). Contrairement à la forme classique, dans la forme atypique les symptômes gastro-intestinaux peuvent être absents ou moins prononcés, et les symptômes extradiigestifs occupent le devant de la scène : anémie, ostéoporose, petite taille, neuropathie et stérilité (4).

Dans les formes asymptomatique ou silencieuse de la MC, les patients présentent une atrophie des villosités intestinales sans les symptômes de la MC classique ou atypique. Cette forme de MC peut être découverte lors d'une biopsie de l'intestin grêle pour une autre raison que la MC ou lors d'un dépistage sérologique (4).

La fréquence des formes atypiques représentant jusqu'à 50 % des cas diagnostiqués, la MC n'est plus considérée uniquement comme affection gastro-intestinale.

Chez l'enfant, les manifestations cliniques classiques de la MC sont au premier plan, alors que chez l'adulte, les symptômes extradiigestifs peuvent occuper le devant de la scène.

La MC est fortement associée à la dermatite herpétiforme qui est aussi une intolérance au gluten, mais à manifestations cutanées. Elle peut être aussi associée au diabète de classe I, à la trisomie 21, à une maladie auto-immune de la thyroïde et à un déficit en IgA (2). La prévalence du déficit sélectif en IgA est d'environ 2,6 % chez les patients atteints de la MC, soit 10 à 16 fois plus élevée que dans la population générale (6). La prévalence de la MC au cours du diabète de classe I est entre 3 et 4 % (5). Sanchez-Albisua *et al.* ont

rapporté que dépistage de la MC chez des enfants atteints de diabète de type 1 permet une prise en charge thérapeutique des patients atteints de diabète de classe 1 et de MC (7).

Il existe une forte prédisposition génétique à la MC. La plupart des individus atteints de MC sont porteurs du génotype HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 (3,8).

I.2. Biologie de la maladie

La MC est caractérisée par une réponse immunitaire anormale à l'égard de la gliadine du gluten. Un schéma pathogénique intégrant la liaison génétique aux molécules HLA et l'enzyme-cible des autoanticorps, la transglutaminase, fait jouer un rôle central aux lymphocytes T CD4+ du chorion, qui répondent à certains peptides de la gliadine présentés par les molécules HLA-DQ2/8 après désamination de la transglutaminase.

La production des autoanticorps serait secondaire à la reconnaissance par le système immunitaire de la transglutaminase complexée à la gliadine et/ou modifiée par sa liaison à la gliadine (9).

Le mécanisme de l'hyperplasie lymphoïde intraépithéliale caractéristique de la MC n'est pas élucidé (9).

I.3. Diagnostic

Il n'existe pas de test unique permettant de diagnostiquer définitivement ou d'exclure la MC. C'est la combinaison d'arguments cliniques, biologiques et de biopsie de l'intestin grêle qui permet de poser le diagnostic de la MC (3).

L'étape la plus importante du diagnostic de la MC est de reconnaître les différents symptômes cliniques décrits ci-dessus amenant à suspecter une MC (3).

En cas de suspicion de MC, un test sérologique de recherche des anticorps produits au cours de la maladie est réalisé. Plusieurs tests sérologiques existent : la recherche des ARA de classe IgA, AGA de classe IgA et IgG, AEM de classe IgA et IgG, et ATG de classe IgA et IgG. La performance diagnostique et la place dans la stratégie diagnostique de ces actes sont évaluées dans ce dossier. Tous ces tests doivent être réalisés alors que l'alimentation habituelle des patients n'exclut pas le gluten (3).

La possibilité d'un déficit en IgA est donc à considérer au moment du test sérologique, car elle peut être source de pièges lors du diagnostic sérologique de la maladie détectant uniquement les autoanticorps d'isotype IgA (5).

Lorsque les tests sérologiques sont positifs, une biopsie de l'intestin grêle est indiquée (3). Les caractéristiques histologiques de la MC sont une atrophie des villosités intestinales à différents degrés (partielle, subtotale ou totale), une hyperplasie des cryptes et une augmentation du nombre de lymphocytes intraépithéliaux (4). Les modifications histologiques pouvant être localisées, plusieurs pièces de biopsies de l'intestin grêle doivent être obtenues à partir de la seconde portion du duodénum ou au-delà (3).

La concordance entre des résultats positifs de biopsie de l'intestin grêle et de tests sérologiques permet de poser le diagnostic d'une maladie cœliaque présumée.

Le diagnostic définitif de la MC est posé après régression de l'atrophie des villosités intestinales et/ou la disparition des symptômes cliniques à la suite d'un RSG (3,4,10). L'atrophie des villosités intestinales régresse habituellement après 6 à 12 mois de RSG, alors que l'amélioration clinique est beaucoup plus rapide (quelques jours à quelques semaines).

Cette stratégie de diagnostic complète est applicable aux patients présentant des symptômes, c'est-à-dire, aux formes classique et atypique de la MC.

Le diagnostic de la MC asymptomatique (atrophie des villosités intestinales sans symptômes) est posé chez des parents au premier degré de patients atteints de MC ou d'une pathologie associée. Pour cette population de patients, la stratégie diagnostique est l'association : test sérologique, biopsie de l'intestin grêle et régression sous RSG (8).

I.4. Traitement

Le traitement repose sur un RSG à vie. Le gluten est la fraction protéique de la farine de blé, de seigle et d'orge. Le régime repose donc sur la suppression des aliments contenant ces trois céréales, et leur substitution par des produits à base d'amidon de maïs, de riz ou de féculé de pomme de terre (5).

Une bonne observance du traitement réduit significativement le risque de complications malignes, notamment de lymphome de l'intestin grêle, et améliore la plupart des manifestations extradigestives. Il est donc important de suivre l'observance du RSG. L'observance stricte du RSG reste difficile, intéressant moins de la moitié des patients (5). L'appréciation du suivi de l'observance du RSG repose sur l'évolution des signes cliniques, des tests sérologiques et sur des critères histologiques. Elle se caractérise par une amélioration des signes cliniques après 1 mois de RSG, par la disparition des autoanticorps en quelques semaines et par une régression de l'atrophie des villosités intestinales après 12 à 18 mois de RSG (5).

I.5. Population cible

I.5.1. Données épidémiologiques

En France, la prévalence de la MC dans sa forme symptomatique est estimée à 1/1 000-1 500, et son incidence annuelle à 1,3/100 000 (9).

Ces chiffres ont sous-estimé la fréquence de la maladie si l'on considère l'existence de formes silencieuses. Les outils sérologiques ont permis de réaliser des études de dépistages à grande échelle au sein de la population générale, en prenant en compte les différentes formes de la maladie. En Europe, la prévalence de la MC varie de 260/100 000 (Espagne) à 1 000/100 000 (Angleterre) (5). L'analyse de la littérature n'a pas permis d'identifier de donnée sur la prévalence de la MC en France.

I.5.2. Données socio-démographiques

La MC a deux pics de fréquence avec une révélation soit dans l'enfance, le plus souvent entre 6 mois et deux ans après l'introduction du gluten alimentaire, ou à l'âge adulte, entre 20 et 40 ans. Les formes se révélant après 65 ans ne sont cependant pas exceptionnelles (10).

La MC est deux à trois fois plus fréquente chez la femme (10).

I.5.3. Données de morbi-mortalité

Une étude de cohorte totalisant 4 732 patients atteints de MC a rapporté une augmentation modeste du risque de malignité et de mortalité par rapport à la population générale (11).

II. RECHERCHE D'ANTICORPS ANTI-RÉTICULINE, ANTI-GLIADINE, ANTICELLULES ENDOMYSIALES ET ANTI-TRANSGLUTAMINASE

II.1. Indications proposées à l'évaluation et problématiques

Les actes de recherche des autoanticorps anti-réticuline, anticorps anti-gliadine et autoanticorps anti-endomysium sont déjà réalisés dans les indications de diagnostic de la

MC et de suivi de l'observance du traitement. L'intérêt de ces actes dans ces indications est évalué dans ce dossier.

La recherche des anticorps anti-transglutaminase de classe IgA et IgG est proposée dans l'indication de diagnostic de la MC et de suivi de l'observance du traitement.

L'intérêt de ces actes dans ces indications est évalué dans ce dossier.

II.2. Descriptions techniques

II.2.1. Recherche d'autoanticorps anti-réticuline

Au début des années 1970, les ARA ont été les premiers anticorps décrits dans la MC. Ils sont recherchés par immunofluorescence indirecte (IFI) sur coupe de tissus murins (2,5).

Seuls les anticorps donnant l'aspect en IFI de « R1 » sont spécifiques de la MC, bien que des anticorps donnant l'aspect dit « Rs » puissent aussi être présents. Ces anticorps « R1 » sont le plus souvent de classe IgA (2).

II.2.2. Recherche d'anticorps anti-gliadine

La recherche des AGA de classe IgA et IgG est largement utilisée dans l'exploration de la MC depuis environ 20 ans. Ces anticorps peuvent être mis en évidence par différentes techniques, mais ils sont généralement détectés par méthode ELISA (*Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay*). L'antigène reconnu par ces anticorps est la gliadine (5).

II.2.3. Recherche d'autoanticorps anti-endomysium

Les AEM de classe IgA ont été décrits pour la première fois en 1983.

Ils sont détectés par IFI sur coupe d'œsophage de singe (OS) dans son tiers inférieur, donnant classiquement une fluorescence en nid d'abeilles de la *muscularis mucosae*. Compte-tenu du coût du substrat, et dans le but de sauvegarder les espèces animales, des techniques sur coupe de cordon ombilical humain (CH) ont été développées (5).

Le principal antigène reconnu par les AEM est la transglutaminase tissulaire (12).

II.2.4. Recherche d'autoanticorps anti-transglutaminase

L'identification en 1997 de la transglutaminase (TG) tissulaire comme étant l'antigène principal reconnu par les AEM a permis de mettre en place une nouvelle génération de tests sérologiques (13). Dans ces techniques, les antigènes utilisés sont (2) :

- la TG extraite de foie de cobaye (C) montrant 80 % d'identité avec la TG humaine. Cette technique est généralement réalisée en ELISA ;
- la TG recombinante humaine (RH) plus récemment apparue. Cette technique est généralement réalisée en ELISA.

Les classes d'immunoglobulines recherchées sont le plus souvent des IgA. Plus rarement, en cas d'un déficit en IgA, les IgG sont recherchées.

II.2.5. Synthèse

Dans le *tableau 1* sont décrites les techniques de détection des autoanticorps associés à la MC.

Tableau 1. Techniques de détection des autoanticorps associés à la maladie cœliaque.

Anticorps	Classe d'immunoglobuline	Substrat	Technique
ARA	IgA	réticuline de tissus murins	IFI
AGA	IgA et IgG	fractions purifiées de gliadine	ELISA
AEM	IgA	TG d'œsophage de singe TG de cordon ombilical humain	IFI
ATG	IgA et IgG	TG de foie de cobaye TG recombinante humaine	ELISA

ARA : Autoanticorps antiréticule ; AGA : Anticorps anti-gliadine ; AEM : Autoanticorps anti-endomysium ; ATG : Autoanticorps anti-transglutaminase, ELISA : *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay* ; IFI : Immunofluorescence indirecte, TG : Transglutaminase.

III. CONDITIONS ACTUELLES DE LA PRISE EN CHARGE EN FRANCE

III.1. Recherche d'autoanticorps anti-réticuline

Cet acte est inscrit à la NABM sous la désignation « titrage des autoanticorps anti-réticuline par immunofluorescence indirecte » (code n°1474).

En 2004, le nombre d'actes remboursés est estimé à 3 800 (données NABM).

III.2. Recherche d'anticorps anti-gliadine

Cet acte est inscrit à la NABM sous les désignations :

- « titrage des anticorps anti-gliadine de classe IgA » (code n°1476) ;
- « titrage des anticorps anti-gliadine de classe IgG » (code n°1477).

En 2004, le nombre d'actes remboursés est estimé à 34 000 pour les autoanticorps de classe IgA et à 33 000 pour les autoanticorps de classe IgG (données NABM).

III.3. Recherche d'autoanticorps anti-endomysium

Cet acte est inscrit à la NABM sous la désignation « titrage des autoanticorps anti-endomysium par immunofluorescence indirecte » (code n°1475).

En 2004, le nombre d'actes remboursés est estimé à 32 000 (données NABM).

III.4. Recherche d'autoanticorps anti-transglutaminase

Cet acte n'est pas inscrit à la NABM.

IV. IDENTIFICATION DANS LES NOMENCLATURES ÉTRANGÈRES

IV.1. Recherche d'autoanticorps anti-réticuline

Le libellé exact n'a été identifié dans aucune des quatre nomenclatures consultées. Cependant, des libellés de recherche d'anticorps par immunofluorescence pouvant être utilisés pour le codage de la recherche d'autoanticorps anti-réticuline ont été identifiés dans les nomenclatures américaine, belge et québécoise (cf. *tableau 2*).

Tableau 2. Comparaisons avec les nomenclatures étrangères.

Nomenclature	Code	Libellé
Américaine (CPT 2005)	86256	<i>Indirect Fluorescent noninfectious agent antibody ; titer, each antibody</i>
Australienne (MBS 2006)		Non identifié
Belge (2005)	555951 555962	Recherche d'anticorps antitissulaires par immunofluorescence, par organe
Québécoise (2005)	56090	Immunofluorescence : anticorps, antitissus et antimicroorganisme

IV.2. Recherche d'anticorps anti-gliadine

Le libellé exact a été identifié dans les nomenclatures australienne et belge (cf. *tableau 3*).

Tableau 3. Comparaisons avec les nomenclatures étrangères.

Nomenclature	Code	Libellé
Américaine (CPT 2005)		Non identifié
Australienne (MBS 2006)	71162	<i>Detection of one of the following antibodies (of 1 or more class or isoclasse) in the assessment or diagnosis of coeliac disease or other gluten hypersensitivity syndromes and including a service described in item 71066 (if performed) :</i> a) <i>Antibodies to gliadin ; or</i> b) <i>Antibodies to endomysium ; or</i> c) <i>Antibodies to tissue transglutaminase</i>
Belge (2005)	556231 556242	Recherche par Enzyme Immuno Assay ou par immunofluorescence d'IgA ou d'IgG anticorps anti-gliadine
Québécoise (2005)		Non identifié

IV.3. Recherche d'autoanticorps anti-endomysium

Le libellé exact a été identifié dans la nomenclature australienne. Des libellés de recherche d'anticorps par immunofluorescence pouvant être utilisés pour le codage de la recherche d'autoanticorps anti-endomysium ont été identifiés dans les nomenclatures américaine, belge et québécoise (cf. *tableau 4*).

Tableau 4. Comparaisons avec les nomenclatures étrangères.

Nomenclature	Code	Libellé
Américaine (CPT 2005)	86256	<i>Indirect Fluorescent noninfectious agent antibody ; titer, each antibody</i>
Australienne (MBS 2006)	71162	<i>Detection of one of the following antibodies (of 1 or more class or isoclasse) in the assessment or diagnosis of coeliac disease or other gluten hypersensitivity syndromes and including a service described in item 71066 (if performed) :</i> a) <i>Antibodies to gliadin ; or</i> b) <i>Antibodies to endomysium ; or</i> c) <i>Antibodies to tissue transglutaminase</i>
Belge (2005)	555951 555962	Recherche d'anticorps antitissulaires par immunofluorescence, par organe
Québécoise (2005)	56090	Immunofluorescence : anticorps, antitissus et antimicroorganisme

IV.4. Recherche d'autoanticorps anti-transglutaminase

Le libellé exact a été identifié dans la nomenclature australienne. Un libellé de titrage d'anticorps par immunofluorescence pouvant être utilisé pour le codage de la recherche a été identifié dans la nomenclature belge (cf. *tableau 5*).

Tableau 5. Comparaisons avec les nomenclatures étrangères.

Nomenclature	Code	Libellé
Américaine (CPT 2005)		Non identifié
Australienne (MBS 2006)	71162	<i>Detection of one of the following antibodies (of 1 or more class or isoclasse) in the assessment or diagnosis of coeliac disease or other gluten hypersensitivity syndromes and including a service described in item 71066 (if performed) :</i> a) <i>Antibodies to gliadin ; or</i> b) <i>Antibodies to endomysium ; or</i> c) <i>Antibodies to tissue transglutaminase</i>
Belge (2005)	555973 555984	Titration d'anticorps antitissulaires
Québécoise (2005)		Non identifié

ÉVALUATION

La méthode proposée par la Haute Autorité de santé (cf. annexe I) pour évaluer le service attendu d'un acte est fondée sur :

1. l'analyse critique des données de la littérature scientifique ;
2. la position des professionnels réunis dans un groupe de travail.

I. ANALYSE CRITIQUE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

I.1. Recherche documentaire

I.1.1. Sources d'informations

Base de données bibliographiques consultée :

Medline (National Library of Medicine, États-Unis).

Autres sources :

Cochrane Library (Royaume-Uni) ;

National Guideline Clearinghouse (États-Unis) ;

HTA Database (International Network of Agencies for Health Technology Assessment - INAHTA).

I.1.2. Stratégie et résultats de la recherche

La stratégie de recherche est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus d'un thésaurus (descripteurs du MESH), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres). Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « ET » « OU » « SAUF ». Ils sont également combinés avec les termes descripteurs de classe d'étude.

Le tableau 6 présente la stratégie et les résultats de la recherche, en terme de nombre de références obtenues par classe d'étude et par sujet sur une période donnée.

Tableau 6. Stratégie et résultats de la recherche documentaire.

Termes utilisés	Type d'étude/Sujet	Période	Nbre de références
Recommandations		1995-mai 06	M : 21
Étape 1	<i>Celiac Disease</i> OU <i>Coeliac Disease</i> [Titre] OU <i>Gluten Free Diet</i> [Titre] OU <i>Gluten Intolerance</i> [Titre] OU <i>Wheat Allergy</i> [Titre] OU <i>Wheat Antigens</i> [Titre] OU <i>Gluten Allergy</i> [Titre] OU <i>Coeliac Sprue</i> [Titre]		
ET			
Étape 2	<i>Guideline*</i> [descripteur, type de document] OU <i>Practice Guideline</i> OU <i>Health Planning Guideline</i> OU <i>Recommendation</i> [titre] OU <i>Consensus Development Conference</i> OU <i>Consensus Development Conference, NIH</i> OU <i>Consensus Conference</i> [titre] OU <i>Consensus Statement</i> [titre]		
Méta-analyses, Revues de littérature		1995-mai 06	M : 7
Étape 1			
ET			
Étape 3	<i>Meta analysis</i> [descripteur, type de document, titre] OU <i>Review Literature</i> [descripteur, type de document] OU <i>Systematic Review</i> [titre]		
Études contrôlées		1999-mai 06	M : 134
Étape 1			
	ET		
Étape 4	<i>Antibodies</i> OU <i>antibod*</i> [Titre, résumé] ET ((<i>transglutaminases</i> OU <i>transglutaminase*</i> [Titre] OU <i>anti-transglutaminase*</i> [Titre] OU <i>tTG</i> [Titre]) OU (<i>gliadin</i> OU <i>anti-gliadin*</i> [Titre] OU <i>antigliadin*</i> [Titre] OU <i>AGA</i> [Titre]) OU (<i>reticulin*</i> [Titre] OU <i>antireticulin*</i> [Titre] OU <i>anti-reticulin*</i> [Descripteur, titre] OU <i>ARA</i> [Titre]) OU (<i>endomysium*</i> [Titre] OU <i>anti-endomysium</i> [Titre] OU <i>anti-endomysium</i> [Titre] OU <i>EMA</i> [Titre])		
	ET		
Étape 5	<i>Controlled Clinical Trial</i> [descripteur, type de document] OU <i>Randomized Controlled Trial</i> [descripteur, type de document] OU <i>Single-blind Method</i> OU <i>Double-blind Method</i> OU <i>Random Allocation</i> OU <i>Random*</i> [titre] OU <i>Controlled Study</i> OU <i>Major Clinical Study</i> OU <i>Cross-Over Studies</i> OU <i>Crossover Procedure</i>		
Études de cohorte		1999-mai 06	M : 129
Étape 1			
	ET		
Étape 4			
ET			
Étape 6	<i>Cohort Studies</i> OU <i>Cohort Analysis</i> OU <i>Longitudinal Study (ies)</i> OU <i>Follow-Up Studies</i> OU <i>Follow Up</i> OU <i>Prospective Study (ies)</i>		
Épidémiologie		2003-mai 06	M : 86
Étape 7	<i>Celiac Disease/epidemiology</i> OU ((<i>Celiac Disease</i> OU <i>Coeliac Disease</i> [Titre] OU <i>Gluten Free Diet</i> [Titre] OU <i>Gluten Intolerance</i> [Titre] OU <i>Wheat Allergy</i> [Titre] OU <i>Wheat Antigens</i> [Titre] OU <i>Gluten Allergy</i> [Titre] OU <i>Coeliac Sprue</i> [Titre]) ET <i>Epidemiology</i> [Titre])		
		2000-mai 06	P : 43
1.1.1 Littérature francophone			
Étape 8	Maladie Cœliaque ET (Anticorp* OU tTg OU anti-transglutaminase OU Dosage* OU Doagnostic)		
Nombre d'articles cités			55

M : Medline ; P : Pascal.

I.1.3. Critères de sélection des articles

Pour l'évaluation des 4 actes (recherche des ARA, AGA, AEM et ATG), les études répondant aux critères suivants ont été sélectionnées :

- études évaluant la performance de la recherche des ARA ou AGA ou AEM ou ATG dans le diagnostic de la MC ;
- études évaluant la performance de la recherche des ARA ou AGA ou AEM ou ATG dans le suivi de l'observance au RSG ;
- recommandations sur la prise en charge de la MC, et dont la méthodologie est précisée.

En revanche, pour les 4 actes, les études répondant aux critères suivants n'ont pas été sélectionnées :

- population mixte de patients : adultes et enfants ; en raison de la différence de présentation clinique de la MC entre ces deux populations ;
- test de référence du diagnostic de la maladie non renseigné ;
- valeur de sensibilité et de spécificité non rapportée ou non calculable.

En plus de ces critères généraux, des critères spécifiques ont été définis pour les actes de recherche des AGA, AEM et ATG.

I.1.3.1. Recherche d'anticorps anti-gliadine

Une première sélection des articles a été réalisée en fonction des critères suivants :

- les articles publiés avant décembre 2003 retenus sont ceux sélectionnés par l'évaluation technologique sur la MC réalisée par l'Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (14) ;
- à partir de 2004, les articles ont été sélectionnés à partir de la stratégie de recherche bibliographique citée au paragraphe I.1.2.

À la lecture des articles issus de cette sélection, une deuxième sélection a été réalisée en utilisant les critères suivants :

- adultes : séries de cas prospectives (SC) évaluant la performance diagnostique des AGA de classe IgA et IgG dans le diagnostic de la MC de l'adulte ; seules les séries de cas utilisant une méthode ELISA ont été sélectionnées ;
- enfants : SC prospectives évaluant la performance diagnostique des AGA de classe IgA et IgG dans le diagnostic de la MC de l'enfant ; seules les SC utilisant une méthode ELISA ont été sélectionnées. Les SC rétrospectives ont été sélectionnées dans le cas particulier des enfants de moins de deux ans.

I.1.3.2. Recherche d'autoanticorps anti-endomysium

Une première sélection des articles a été réalisée en fonction des critères suivants :

- les articles publiés avant décembre 2003 retenus sont ceux sélectionnés par l'évaluation technologique sur la MC réalisée par l'AHRQ (14).
- à partir de 2004, les articles ont été sélectionnés à partir de la stratégie de recherche bibliographique citée ci-dessus.

À la lecture des articles issus de cette sélection, une deuxième sélection a été réalisée en utilisant les critères suivants.

Lorsque les AEM sont détectés sur coupe d'œsophage de singe (OS) :

- adultes : SC prospectives évaluant la performance diagnostique des AEM de classe IgA et IgG dans le diagnostic de la MC de l'adulte ; seules les études utilisant une méthode par immunofluorescence indirecte ont été sélectionnées ;
- enfants : même critères de sélection que pour les séries de cas étudiant une population d'adultes.

Lorsque les AEM sont détectés sur coupe de cordon ombilical humain (CH) :

- adultes : SC prospectives et rétrospectives évaluant la performance diagnostique des AEM de classe IgA et IgG dans le diagnostic de la MC de l'adulte ; seules les études utilisant une méthode d'IFI ont été sélectionnées ;
- enfants : même critères de sélection que pour les SC étudiant une population d'adultes.

1.1.3.3. Recherche d'autoanticorps anti-transglutaminase

Une première sélection des articles a été réalisée en fonction des critères suivants :

- les articles publiés avant décembre 2003 retenus, sont ceux sélectionnés par l'évaluation technologique sur la MC réalisée par l'AHRQ (14) ;
- à partir de 2004, les articles ont été sélectionnés à partir de la stratégie de recherche bibliographique citée ci-dessus.

À la lecture des articles issus de cette sélection, une deuxième sélection a été réalisée en utilisant les critères suivants :

- adultes : SC prospectives et rétrospectives évaluant la performance diagnostique des ATG dirigés contre un antigène de cobaye (IgA et IgG) et contre un antigène humain recombinant (IgA et IgG) dans le diagnostic de la MC de l'adulte ;
- enfants : même critères de sélection que pour les SC étudiant une population d'adultes.

1.1.4. Littérature analysée

Répondant à ces critères, 30 études et deux recommandations ont été identifiées et analysées.

1.2. Performance des actes dans le diagnostic de la maladie cœliaque

1.2.1. Catégories de patients étudiés

Étant donné que la présentation clinique de la MC diffère entre les adultes et les enfants et afin de minimiser l'hétérogénéité des résultats, les études réalisées chez les enfants et les adultes ont été analysées séparément.

Chez les jeunes enfants de moins de 2 ans, la saisine de la SFI faisait état d'une nécessité de préciser la fiabilité des tests sérologiques. La performance diagnostique de chaque test dans cette catégorie de patients est donc évaluée.

La possibilité d'un déficit en IgA chez les patients atteints de MC est 10 à 15 fois plus élevée que dans la population générale. La performance diagnostique des autoanticorps de classe IgG est donc évaluée pour cette catégorie de patients (5).

I.2.2. Recherche d'autoanticorps anti-réticuline

Les ARA recherchés dans les études analysées sont de classe IgA.

I.2.2.1. Adultes

Quatre SC totalisant 416 patients ont été analysées (15-18) (cf. *tableau 7*).

Il existe une hétérogénéité entre ces quatre SC portant sur le test diagnostique de référence, le critère de la biopsie de l'intestin grêle amenant au diagnostic de la MC, le caractère prospectif ou rétrospectif des SC analysées et le premier test réalisé (test de référence ou ARA).

Dans ces 4 SC, la sensibilité varie de 50 à 90 %.

La valeur de la spécificité est homogène entre les SC analysées : de 93 à 100 %.

I.2.2.2. Enfants

Deux SC totalisant 195 patients ont été analysées (19,20) (cf. *tableau 8*).

Il existe une hétérogénéité entre ces 2 SC portant sur l'âge des enfants, le critère de la biopsie de l'intestin grêle amenant au diagnostic de la MC, le premier test réalisé (test de référence ou ARA) et la recherche de patients déficients en IgA.

Dans ces 2 SC, les valeurs de sensibilité rapportées varient de 35 à 89 %.

Cette différence peut s'expliquer par l'âge des patients étudiés. Dans une SC, pour les patients ayant un âge inférieur à 2 ans, la sensibilité des ARA est de 35 % (20). Lorsque l'âge des enfants est en moyenne supérieur à 2 ans, la sensibilité des ARA est de 65 et 89 % (19,20).

La spécificité est de 100 % dans les deux SC analysées.

Tableau 7. Sensibilité (Se) et spécificité (Sp) en % de la recherche des autoanticorps anti-réticuline (ARA) de classe IgA dans le diagnostic de la maladie cœliaque de l'adulte.

1 ^{er} Auteur, Année	Classe d'étude	Population	Test diagnostique de référence	Se	Sp
Ghedira, 1999 (15)	- SC prospective	Recherche patients déficients en IgA : oui 43 patients suspectés de MC - groupe MC : 23 patients MC (prouvée par la biopsie) non traités, âge moyen : 22 ans, % F : 65 - groupe contrôle : 20 patients prouvés par biopsie non atteints de MC, âge moyen : 27 ans, % F : 70	- test : biopsie - contrôle de la biopsie : NR - critère de positivité de la biopsie : lésion caractéristique d'atrophie villositaire totale ou subtotale - réalisation simultanée du test de référence et des ARA : NR	78	100
Lock, 1999 (16)	- SC rétrospective	Recherche patients déficients en IgA : NR - groupe MC : 27 patients MC (prouvée par la biopsie) non traités, âge médian : NR, % F : NR - groupe contrôle : 65 contrôles, âge médian : NR, % F : NR	- test : biopsie - critère de positivité de la biopsie : histologie caractéristique de la MC - réalisation simultanée du test de référence et des ARA : NR	59	100
Boige, 1996 (17)	- SC rétrospective	Recherche patients déficients en IgA : oui - groupe MC : 42 patients MC adultes non traités, âge moyen : 44 ans, % F : NR - groupe contrôle : 58 contrôles, âge moyen : 41 ans, % F : NR	- test : biopsie duodénale, suivi d'une amélioration à la suite d'un RSG - critère de positivité de la biopsie : atrophie villositaire totale - réalisation simultanée du test de référence et des ARA : oui	50	100
Ferreira, 1992 (18)	- SC rétrospective	Recherche patients déficients en IgA : NR - groupe MC : 21 patients MC adultes non traités, âge : NR, % F : NR - groupe contrôle : 160 contrôles, âge : NR, % F : NR	- test : biopsie jujénale, suivi d'une amélioration à la suite d'un RSG - critère de positivité de la biopsie : histologie caractéristique de la MC - réalisation simultanée du test de référence et des ARA : non (biopsie en 1 ^{er})	90	93

MC : Maladie cœliaque ; F : Femme ; NR : Non renseigné ; RSG : Régime sans gluten. Pour ces quatre SC, la réalisation d'un contrôle de la biopsie n'est pas renseigné ; Ig : Immunoglobuline.

Tableau 8. Sensibilité (Se) et spécificité (Sp) en % de la recherche des autoanticorps anti-réticuline (ARA) de classe IgA dans le diagnostic de la maladie cœliaque de l'enfant.

1 ^{er} Auteur, Année	Classe d'étude	Population	Test diagnostique de référence	Se	Sp
Ghedira, 2001 (20)	- SC rétrospective	Recherche patients déficients en IgA : oui - groupe MC : 60 enfants MC (prouvée par la biopsie), âge moyen : 6 ans, rapport F/G : 1,7 - groupe contrôle : 60 enfants contrôles (biopsie normale, giardiase, inflammation chronique intestinale, atrophie villositaire partielle), âge moyen : 7 ans, rapport F/G : 0,9	- test : biopsie - contrôle de la biopsie : NR - critère de positivité de la biopsie : atrophie villositaire totale ou subtotale - réalisation simultanée du test de référence et des ARA : non (biopsie en 1 ^{er})	tous < 2 ans 7 mois- 15 ans 2 ans-15 ans	76 35 76 89 100 SO SO SO
Lerner, 1994 (19)	- SC rétrospective	Recherche patients déficients en IgA : non - groupe MC : 34 patients MC (prouvée par la biopsie), âge moyen : 9,6 ans, rapport G/F : 0,6/1 - groupe contrôle : 9 patients avec une biopsie anormale non atteints de MC, âge moyen : 9,3 ans, rapport G/F : 1,2/1 32 patients avec une morphologie intestinale normale, âge moyen : 8,4 ans, rapport G/F : 0,9/1 Recherche d'ARA réalisée pour 70 % des patients contrôles et MC	- test : biopsie intestinale - contrôle de la biopsie : oui - critère de positivité de la biopsie : critère de Townley modifié par Ingkaran * - réalisation simultanée du test de référence et des ARA : oui	65	100

MC : Maladie cœliaque ; F : Fille ; G : Garçon ; SO : Sans objet ; NR : Non renseigné ; Ig : Immunoglobuline ; * : Lyngkaran et al.,1978 (21).

I.2.3. Recherche d'anticorps anti-gliadine

I.2.3.1. Adultes

Six SC prospectives totalisant 616 patients ont été analysées (15,22-26) (cf. *tableau 9*).

L'hétérogénéité entre ces six SC porte sur le critère de la biopsie de l'intestin grêle amenant au diagnostic de la MC et sur la classe d'immunoglobuline utilisée.

Pour les AGA de classe IgA, ces cinq SC rapportent une sensibilité variant de 64 à 95 % (sensibilité médiane de 83 %).

La spécificité de 65 à 89 % (spécificité médiane de 84 %).

Parmi ces 6 SC, trois ont aussi étudié les AGA de classe IgG (24-26). Elles rapportent une sensibilité de 73 et 100 % et une spécificité de 70 et 78 %.

I.2.3.2. Enfants

Huit SC totalisant 905 patients ont été analysées (20,25,27-32) (cf. *tableau 10*).

Parmi ces 8 SC, 6 SC totalisant 736 patients ont étudié les AGA de classe IgA (20,25,27,30-32), et six SC totalisant 708 patients ont étudié les AGA de classe IgG (25,27-31).

Il existe une hétérogénéité entre les 8 SC portant sur le test diagnostique de référence, le critère de la biopsie de l'intestin grêle amenant au diagnostic de la MC, le caractère prospectif et rétrospectif des SC analysées, le premier test réalisé (biopsie ou AGA) et l'âge des enfants.

Pour les IgA, dans les 6 SC analysées, la sensibilité des AGA de classe IgA varie de 74 à 95 % (sensibilité médiane de 84 %). Dans le cas particulier des enfants de moins de 2 ans, Ghedira *et al.* rapportent une sensibilité de 85 % (20).

La spécificité des AGA de classe IgA varie de 83 à 94 % (spécificité médiane de 92 %).

Pour les IgG, dans les six SC analysées, la sensibilité des AGA de classe IgG varie de 83 à 100 % (sensibilité médiane de 86 %).

La spécificité des AGA de classe IgG varie de 65 à 98 % (spécificité médiane de 83 %).

Tableau 9. Sensibilité (Se) et spécificité (Sp) en % de la recherche des anticorps anti-gliadine (AGA) dans le diagnostic de la maladie cœliaque de l'adulte.

1 ^{er} Auteur, Année	Population	Technique utilisée	Test diagnostique de référence	Classe d'Ig	Se	Sp
Bardella, 2001 (22)	Recherche patients déficients en IgA : oui 150 patients suspectés de MC - groupe MC : 40 MC non traitées prouvées par biopsie, âge médian : 38 ans, % F : 72,5 - groupe contrôle : 110 contrôles, prouvés par biopsie, non atteints de MC, âge médian : 41, % F : 75,7	- kit commercial : OR-GenTec Diagnostika GmbH - antigène : gliadine purifiée à partir du gluten de blé - anticorps secondaire : [anti-IgA humaine] de lapin marquée à la HRP	- test : biopsie - contrôle de la biopsie : oui - critère de positivité de la biopsie : classification de Marsh, pas de gradation précisée - réalisation simultanée du test de référence et des AGA : NR	IgA	95	89
Dahele, 2001 (26)	Recherche patients déficients en IgA : oui (groupe MC) 118 patients suspectés de MC - groupe MC : 53 MC non traitées prouvées par biopsie, âge médian : 51 ans, % F : 74 - groupe contrôle : 65 contrôles, prouvés par biopsie, non atteints de MC, âge médian : 45, % F : 71	NR	- test : biopsie - contrôle de la biopsie : NR - critère de positivité de la biopsie lésion caractéristique d'atrophie villositaire totale ou subtotale - réalisation simultanée du test de référence et des AGA : NR	IgA IgG	64 83	85 78
Ghedira, 1999 (15)	Recherche patients déficients en IgA : oui 43 patients suspectés de MC - groupe MC : 23 MC non traitées prouvées par la biopsie, âge moyen : 22 ans, % F : 65 - groupe contrôle : 20 patients prouvés par biopsie non atteints de MC, âge moyen : 27 ans, % F : 70	- technique maison - antigène : gliadine de blé brute (Sigma) - anticorps secondaire : [anti-IgA humaine] marquée à la peroxydase	- test : biopsie - contrôle de la biopsie : NR - critère de positivité de la biopsie : lésion caractéristique d'atrophie villositaire totale ou subtotale - réalisation simultanée du test de référence et des AGA : NR	IgA	83	65
Valdimarsson, 1996 (23)	Recherche patients déficients en IgA : oui 144 patients suspectés de MC - groupe MC : 19 MC prouvées par biopsie, âge : NR, % F : NR - groupe contrôle : 125 contrôles résultats négatifs de biopsie, âge : NR, % F : NR	- technique maison - antigène : gliadine brute de blé (Sigma) - anticorps secondaire : [anti-IgA] de lapin marquée à la peroxydase	- test : biopsie - contrôle de la biopsie : oui - critère de positivité de la biopsie : classification d'Alexandre, atrophie villositaire partielle ou totale - réalisation simultanée des tests de référence et AGA : non (biopsie en 1 ^{er})	IgA	79	70

Tableau 9. (suite) Sensibilité (Se) et spécificité (Sp) en % de la recherche des anticorps anti-gliadine (AGA) dans le diagnostic de la maladie cœliaque de l'adulte.

1 ^{er} Auteur, Année	Population	Technique utilisée	Test diagnostique de référence	Classe d'Ig	Se	Sp
Vogelsang, 1995 (24)	Recherche patients déficients en IgA : oui 102 patients suspectés de MC - groupe MC : 49 MC non traitées prouvées par biopsie, âge : 16 ans-89 ans, % F : NR - groupe contrôle : 53 contrôles résultats négatifs de biopsie, âge médian : 31 ans, % F : NR	- technique maison - antigène : NR - anticorps secondaire : NR	- test : biopsie endoscopique du duodénum distal ou capsule de baumgartner classen de la jonction duodéno-jéjunale	IgA	82	83
			- contrôle de la biopsie : oui - critère de positivité de la biopsie : critères ESPGHAN révisé, muqueuse plate, hyperplasie des cryptes - réalisation simultanée des tests de référence et AGA : non (biopsie en 1 ^{er})	IgG	73	74
Gonczi, 1991 (25)	Recherche patients déficients en IgA : oui 59 patients suspectés de MC - groupe MC : 25 MC adulte, âge : NR, % F : NR - groupe contrôle : 34 contrôles de la MC, âge : NR, % F : NR	- technique maison - antigène : gliadine non fractionnée issue de farine de blé panifiable - anticorps secondaire : [anti-IgA et IgG humaine] de mouton marquée à la HRP	- test : biopsie	IgA	92	88
			- contrôle de la biopsie : oui - critère de positivité de la biopsie : critères ESPGHAN - réalisation simultanée des tests de référence et AGA : non (biopsie en 1 ^{er})	IgG	100	70

MC : Maladie cœliaque ; F : Femme ; NR : Non renseigné ; ESPGHAN : *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* ; HRP : *Horse Radish Peroxidase*. Les cinq SC sont des études prospectives ; Ig : Immunoglobuline.

Tableau 10. Sensibilité (Se) et spécificité (Sp) en % de la recherche des anticorps anti-gliadine (AGA) dans le diagnostic de la maladie cœliaque de l'enfant.

1 ^{er} Auteur, Année	Classe d'étude	Population	Technique utilisée	Test diagnostique de référence	Classe d'Ig**	Se	Sp
Laadhar, 2004 (27)	-SC prospective	Recherche patients déficients en IgA : NR 169 patients suspectés de MC - groupe MC : 70 enfants MC prouvées par biopsie, âge moyen : 5,8 ans, % F : 65 - groupe contrôle : 99 enfants prouvés non atteints de MC, âge : 4,5 ans, % F : 56	- kit commercial : Binding Site®, Royaume-Uni - antigène : NR - anticorps secondaire : NR	- test : biopsie avec rémission complète sous RSG - contrôle de la biopsie : NR - critère de positivité de la biopsie : critères ESPGHAN - réalisation simultanée des tests de référence et AGA : NR	IgA IgG	74 89	94 65
Wolters, 2002 (28)	-SC prospective	Recherche patients déficients en IgA : NR 101 patients suspectés de MC - groupe MC : 52 enfants MC prouvées par biopsie, âge moyen : 4 ans, % F : 73 - groupe contrôle : 49 enfants prouvés non atteints de MC par biopsie, âge : 5,1, % F : 41	- technique maison - antigène : gliadine brute de blé (Sigma) - anticorps secondaire : [anti-IgG humaine] de lapin marquée à la PA	- test : biopsie - contrôle de la biopsie : oui - critère de positivité de la biopsie : atrophie villositaire subtotale avec hyperplasie des cryptes - réalisation simultanée des tests de référence et AGA : NR	IgG	83	80
Bahia, 2001 (29)	-SC prospective	Recherche patients déficients en IgA : NR 68 patients suspectés de MC - groupe MC : 22 enfants MC, âge moyen : NR, % F : 54 - groupe contrôle : 46 enfants prouvés non atteints de MC par biopsie, âge : NR, % F : 54	- technique maison - antigène : gliadine brute de blé (Sigma) - anticorps secondaire : [anti-IgG humaine]marquée à la peroxydase	- test : biopsie - contrôle de la biopsie : oui - critère de positivité de la biopsie : atrophie villositaire sévère - réalisation simultanée des tests de référence et AGA : NR	IgG	91	98
Russo, 1999 (30)	-SC prospective	Recherche patients déficients en IgA : oui 95 patients suspectés de MC - groupe MC : 24 enfants MC prouvées par biopsie, âge moyen : 3,5 ans, % F : 50 - groupe contrôle : 71 enfants prouvés non atteints de MC par biopsie, âge : NR, % F : NR	- technique maison - antigène : gliadine préparée à partir du gluten de blé - anticorps secondaire : [anti-IgA et IgG humaine] de chèvre marquée à la peroxydase	- test : biopsie - contrôle de la biopsie : oui - critère de positivité de la biopsie : critères ESPGHAN - réalisation simultanée des tests de référence et AGA : NR	IgA IgG	83 83	84 86

Tableau 10. (suite) Sensibilité (Se) et spécificité (Sp) en % de la recherche des anticorps anti-gliadine (AGA) dans le diagnostic de la maladie cœliaque de l'enfant.

1 ^{er} Auteur, Année	Classe d'étude	Population	Technique utilisée	Test diagnostique de référence	Classe d'Ig	Se	Sp	
Chartrand, 1997 (31)	- SC prospective	Recherche patients déficients en IgA : oui 176 patients suspectés de MC - groupe MC : 30 enfants MC prouvées par biopsie, âge moyen : 5,2 ans, % F : NR - groupe contrôle : 146 enfants prouvés non atteints de MC par biopsie, âge : NR, % F : NR	- technique maison - antigène : gliadine préparée à partir du gluten de blé - anticorps secondaire : [anti-IgA et IgG humaine] de chèvre marquée à la peroxydase	- test : biopsie - contrôle de la biopsie : oui - critère de positivité de la biopsie : critères ESPGHAN avec muqueuse aplatie - réalisation simultanée des tests de référence et AGA : non (biopsie en 1 ^{er})	IgA IgG	80 83	92 79	
Lindquist, 1994 (32)	- SC prospective	Recherche patients déficients en IgA : oui 77 patients suspectés de MC - groupe MC : 52 enfants MC prouvées par biopsie, âge : 2,7 ans, % F : 48 - groupe contrôle : 25 enfants présentant d'autres pathologies (MC exclue), âge : NR, % F : NR	- technique maison - antigène : gliadine de blé brute (Sigma) - anticorps secondaire : [anti-IgA humaine] marquée à la HRP	- test : biopsie - contrôle de la biopsie : oui - critère de positivité de la biopsie : critères ESPGHAN, atrophie villositaire subtotale ou partielle - réalisation simultanée des tests de référence et AGA : oui	IgA	86	93	
Gonczy, 1991 (25)	- SC prospective	Recherche patients déficients en IgA : oui 99 patients suspectés de MC - groupe MC : 20 enfants MC prouvées par biopsie non traitées, âge : NR, % F : NR - groupe contrôle : 79 enfants prouvés non atteints de MC par biopsie, âge : NR, % F : NR	- technique maison - antigène : gliadine non fractionnée issue de farine de blé panifiable - anticorps secondaire : [anti-IgA et IgG humaine] de mouton marquée à la HRP	- test : biopsie - contrôle de la biopsie : oui - critère de positivité de la biopsie : critères ESPGHAN révisé - réalisation simultanée des tests de référence et AGA : non (biopsie en 1 ^{er})	IgA IgG	95 100	92 92	
Ghedira, 2001 (20)	- SC rétrospective	Recherche patients déficients en IgA : oui - groupe MC : 60 enfants MC prouvées par biopsie, âge moyen : 6 ans, rapport F/G : 1,7 - groupe contrôle : 60 enfants contrôles (biopsie normale, giardiase, inflammation chronique intestinale, atrophie villositaire partielle), âge moyen : 7 ans, rapport F/G : 0,9	- technique maison - antigène : gliadine de blé (Sigma) - anticorps secondaire : [anti-IgA humaine] marquée à la peroxydase	- test : biopsie - contrôle de la biopsie : NR - critère de positivité de la biopsie : atrophie villositaire totale ou subtotale - réalisation simultanée des tests de référence et AGA : non (biopsie en 1 ^{er})	IgA	Tous < 2 ans 7 mois- 15 ans 2 ans-15 ans	86 85 86 87	83 SO SO SO

NR : Non renseigné ; MC : Maladie cœliaque ; F : Fille ; ESPGHAN : *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* ; G : Garçon ; Ig : Immunoglobuline ; PA : Phosphatase alcaline.

1.2.3.3. Enfants déficients en IgA

Deux SC totalisant 191 patients évaluant la performance diagnostique des AGA de classe IgG chez les enfants déficients en IgA ont été analysées (cf. *tableau 11*) (1,33).

Il existe une hétérogénéité entre ces deux SC portant sur le test de référence de la MC.

Ces 2 SC rapportent des valeurs de sensibilité très différentes : 45 et 100 %.

En revanche, les valeurs de spécificité sont semblables : 80 et 81 %.

Tableau 11. Sensibilité (Se) et spécificité (Sp) en % de la recherche des anticorps anti-gliadine (AGA) de classe IgG dans le diagnostic de la maladie cœliaque d'enfants déficients en IgA.

1 ^{er} Auteur, Année	Classe d'étude	Population	Technique utilisée	Test diagnostique de référence	Se	Sp
Lenhardt, 2004 (1)	- SC prospective	126 patients suspectés de MC et déficients en IgA - groupe MC : 11 enfants MC prouvées par la biopsie non traitées, âge moyen : NR, % F : NR - groupe contrôle : 115 patients prouvés non atteints de MC, âge moyen : NR, % F : NR	- kit commercial : a-Gliatest IgG Cromo, Eurospital, Trieste ; Italie - antigène : NR - anticorps secondaire : NR	- test : biopsie et sérologie. Les patients AGA - et TTG - sont considérés non atteints de MC (pas de biopsie) - contrôle de la biopsie : NR - critère positivité de la de biopsie : ESPGHAN - réalisation simultanée des tests de référence et AGA : non (AGA en 1 ^{er})	45	81
Meini, 1996 (33)	- SC prospective	65 patients suspectés de MC et déficients en IgA - groupe MC : 5 enfants MC prouvées par la biopsie non traitées, âge moyen : 8, 8 ans, % F : NR - groupe contrôle : 60 patients prouvés par biopsie non atteints de MC, âge moyen : NR, % F : NR	- kit commercial : Eurospital - antigène : NR - anticorps secondaire : NR	- test : biopsie - contrôle de la biopsie : oui - critère positivité de la biopsie : atrophie villositaire partielle ou totale - réalisation simultanée des tests de référence et AGA : non (biopsie en 1 ^{er})	100	80

MC : Maladie cœliaque ; NR : Non renseigné ; ESPGHAN : *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* ; Ig : Immunoglobuline ; F : Fille.

1.2.3.4. Variabilité des valeurs de sensibilité et de spécificité des anticorps anti-gliadine

L'analyse des 15 SC précédentes rapporte une variabilité des valeurs de sensibilité et de spécificité des AGA de classe IgA et IgG chez les adultes et les enfants (déficients en IgA ou non) (1,15,20,22-33).

Une série de cas a étudié l'amélioration de la performance diagnostique de la recherche des AGA IgA et IgG en modifiant la structure de l'antigène utilisé : la gliadine (34). La recherche des AGA utilisant comme antigène un peptide de gliadine natif donne la performance diagnostique suivante :

- IgA : sensibilité : 93 % et spécificité 86 %
- IgG : sensibilité : 90 % et spécificité 86 %

L'analyse de ces SC 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) (cf. *tableau 12*).

Tableau 12. Sensibilité (Se) et spécificité (Sp) en % de la recherche des anticorps anti-gliadine de classe IgA et IgG dans le diagnostic de la maladie cœliaque.

1 ^{er} Auteur, Année	Population	Origine du test	Antigène	Anticorps secondaire	Classe d'Ig	Se	Sp
Lenhardt, 2004 (1)	enfants déficients en IgA	commercial	NR*	NR	IgG	45	81
Laadhar, 2004 (27)	enfants	commercial	NR	NR	IgA IgG	74 89	94 65
Wolters, 2002 (28)	enfants	maison	Gliadine brute de blé (Sigma)	[anti-IgG humaine] de lapin marquée à la PA [†]	IgG	83	80
Bahia, 2001 (29)	enfants	maison	gliadine brute de blé (Sigma)	[anti-IgG humaine] marquée à la peroxydase	IgG	91	98
Bardella, 2001 (22)	adultes	commercial	gliadine purifiée à partir du gluten de blé	[anti-IgA humaine] de lapin marquée à la HRP [‡]	IgA	95	89
Dahele, 2001 (26)	adultes	NR	NR	NR	IgA IgG	64 83	85 78
Ghedira, 2001 (20)	enfants	maison	gliadine de blé (Sigma)	[anti-IgA humaine] marquée à la peroxydase	IgA	86	83
Ghedira, 1999 (15)	adultes	maison	gliadine de blé brute (Sigma)	[anti-IgA humaine] marquée à la peroxydase	IgA	83	65

Tableau 12. (suite) Sensibilité (Se) et spécificité (Sp) en % de la recherche des anticorps anti-gliadine de classe IgA et IgG dans le diagnostic de la maladie cœliaque.

1 ^{er} Auteur, Année	Population	Origine du test	Antigène	Anticorps secondaire	Classe d'Ig	Se	Sp
Russo, 1999 (30)	enfants	maison	gliadine préparée à partir du gluten de blé	[anti-IgA et IgG humaine] de chèvre marquée à la peroxydase	IgA IgG	83 83	84 86
Chartrand, 1997 (31)	enfants	maison	gliadine préparée à partir du gluten de blé	[anti-IgA et IgG humaine] de chèvre marquée à la peroxydase	IgA IgG	80 83	92 79
Valdimarsson, 1996 (23)	adultes	maison	gliadine brute de blé (Sigma)	[anti-IgA] de lapin marquée à la peroxydase	IgA	79	70
Meini, 1996 (33)	enfants déficients en IgA	commercial :	NR	NR	IgG	100	80
Vogelsang, 1995 (24)	adultes	maison	NR	NR	IgA IgG	82 73	83 74
Lindquist, 1994 (32)	enfants	maison	Gliadine brute de blé (Sigma)	[anti-IgA humaine] marquée à la HRP	IgA	86	93
Gonczy, 1991 (25)	adultes	maison	gliadine non fractionnée issue de farine de blé panifiable	[anti-IgA et IgG humaine] de mouton marquée à la HRP	IgA IgG	92 100	88 70
	enfants				IgA IgG	95 100	92 92

* : NR = Non renseigné ; † : PA ; Phosphatase alcaline ; ‡ : HRP = HRP : *Horse Radish Peroxidase* ; Ig : Immunoglobuline.

I.2.4. Recherche d'autoanticorps anti-endomysium

Les AEM sont détectés sur coupe d'œsophage de singe (OS) ou sur coupe de cordon ombilical humain (CH). La lecture et l'interprétation de la recherche des AEM sur coupes de CH étant plus délicates que sur coupes d'OS, ces deux techniques ont été évaluées séparément (5).

Répondant aux critères de sélection, l'analyse de la littérature a permis d'identifier 15 séries de cas étudiant les AEM de classe IgA, et aucune série de cas étudiant les AEM de classe IgG. Dans la suite du paragraphe, les AEM étudiées dans les études analysées sont de classe IgA.

I.2.4.1. Recherche d'autoanticorps anti-endomysium sur coupe d'œsophage de singe

I.2.4.1.1 Adultes

Quatre études totalisant 603 patients ont été analysées (22-24,35) (cf. *tableau 13*).

Il existe une hétérogénéité entre les 4 SC portant sur le critère de la biopsie de l'intestin grêle amenant au diagnostic de la MC et le premier test réalisé (biopsie ou EMA).

Dans ces 4 SC, la sensibilité varie de 74 à 100 %. Parmi ces quatre SC, trois SC rapportent une sensibilité de 100 % (22,24,35).

Ces quatre SC rapportent une valeur de spécificité de 97 % (une SC, (22)) et de 100 % (3 SC, (23,24,35)).

I.2.4.1.2 Enfants

Quatre études totalisant 442 patients ont été analysées (27,28,30,32) (cf. *tableau 14*).

Il existe une hétérogénéité entre ces SC portant sur le test de référence.

Dans ces 4 SC, la sensibilité varie de 75 à 98 %. Parmi ces 4 SC, une seule SC rapporte une sensibilité inférieure à 90 % (30).

Ces 4 SC rapportent une valeur de spécificité variant de 89 à 98 %.

Tableau 13. Sensibilité (Se) et spécificité (Sp) en % de la recherche des autoanticorps anti-endomysium (AEM) de classe IgA (œsophage de singe) dans le diagnostic de la maladie cœliaque de l'adulte.

1 ^{er} Auteur, Année	Classe d'étude	Population	Test diagnostique de référence	Se	Sp
Carroccio, 2002 (35)	- SC prospective	207 patients suspectés de MC Recherche des patients déficients en IgA : oui - groupe MC : 24 MC prouvées par biopsie non traitées, patients consécutifs, âge médian : 30 ans, % F : 58 - groupe contrôle : 183 contrôles prouvés par biopsie non atteints de MC, âge médian : 46 ans, % F : 51	- test : biopsie - contrôle de la biopsie : oui - critère de positivité de la biopsie : critères de Ferguson et Murray*, atrophie villositaire partielle ou totale - réalisation simultanée des tests de référence et AEM : oui	100	100
Bardella, 2001 (22)	- SC prospective	150 patients suspectés de MC Recherche des patients déficients en IgA : oui - groupe MC : 40 MC prouvées par biopsie non traitées, âge médian : 38 ans, % F : 72,5 - groupe contrôle : 110 contrôles prouvés par biopsie non atteints de MC, âge médian : 41 ans, % F : 75,7	- test : biopsie - contrôle de la biopsie : oui - critère de positivité de la biopsie : classification de Marsh†, pas de graduation précisée - réalisation simultanée des tests de référence et AEM : NR	100	97
Valdimarsson, 1996 (23)	- SC prospective	144 patients suspectés de MC Recherche des patients déficients en IgA : oui - groupe MC : 19 MC prouvées par biopsie, âge : NR, % F : NR - groupe contrôle : 125 contrôles résultats négatifs de biopsie, âge : NR, % F : NR	- test : biopsie - contrôle de la biopsie : oui - critère de positivité de la biopsie : classification d'Alexandre‡, atrophie villositaire partielle ou totale - réalisation simultanée des tests de référence et AEM : non (biopsie en 1 ^{er})	74	100
Vogelsang, 1995 (24)	- SC prospective	102 patients suspectés de MC Recherche des patients déficients en IgA : oui - groupe MC : 49 MC prouvées par biopsie non traitées, âge : 16 ans-89 ans, % F : NR - groupe contrôle : 53 contrôles résultats négatifs de biopsie, âge médian : 31 ans, % F : NR	- test : biopsie endoscopique du duodenum distal ou capsule de Baumgartner Classen de la jonction duodéno-jéjunale - contrôle de la biopsie : oui - critère de positivité de la biopsie : ESPGHAN révisé, muqueuse plate, hyperplasie des cryptes - réalisation simultanée des tests de référence et AEM : non (biopsie en 1 ^{er})	100	100

MC : Maladie cœliaque ; F : Femme ; NR : Non renseigné ; ESPGHAN : *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* ; Ig : Immunoglobuline ; * : Ferguson et Murray, 1971 (36) ; † : Marsh, 1992 (37) ; ‡ : Alexander, 1975 (38).

Tableau 14. Sensibilité (Se) et spécificité (Sp) en % de la recherche des autoanticorps anti-endomysium (AEM) de classe IgA (œsophage de singe) dans le diagnostic de la maladie cœliaque de l'enfant.

1 ^{er} Auteur, Année	Classe d'étude	Population	Test diagnostique de référence	Se	Sp
Laadhar, 2004 (27)	- SC prospective	Recherche patients déficients en IgA : NR* 169 patients suspectés de MC [†] - groupe MC : 70 enfants MC prouvées par biopsie, âge moyen : 5,8 ans, % F : 65 - groupe contrôle : 99 enfants prouvés non atteints de MC, âge : 4,5 ans, % F : 56	- test : biopsie avec rémission complète sous RSG - contrôle de la biopsie : NR - critère de positivité de la biopsie : critères ESPGHAN - réalisation simultanée des tests de référence et AEM : NR	90	98
Wolters, 2002 (28)	- SC prospective	Recherche patients déficients en IgA : NR 101 patients suspectés de MC - groupe MC : 52 enfants MC prouvées par biopsie, âge moyen : 4 ans, % F : 73 - groupe contrôle : 49 enfants prouvés non atteints de MC par biopsie, âge : 5,1 ans, % F : 41	- test : biopsie - contrôle de la biopsie : oui - critère de positivité de la biopsie : atrophie villositaire subtotale avec hyperplasie des cryptes - réalisation simultanée des tests de référence et AEM : NR	92	90
Russo, 1999 (30)	- SC prospective	Recherche patients déficients en IgA : oui 95 patients suspectés de MC - groupe MC : 24 enfants MC prouvées par biopsie, âge moyen : 3,5 ans, % F : 50 - groupe contrôle : 71 enfants prouvés non atteints de MC par biopsie, âge : NR, % F : NR	- test : biopsie - contrôle de la biopsie : oui - critère de positivité de la biopsie : critères ESPGHAN - réalisation simultanée des tests de référence et AEM : NR	75	89
Lindquist, 1994 (32)	- SC prospective	Recherche patients déficients en IgA : oui 77 patients suspectés de MC - groupe MC : 52 enfants MC prouvées par biopsie, âge : 2,7 ans, % F : 48 - groupe contrôle : 25 enfants présentant d'autres pathologies (MC exclue), âge : NR, % F : NR	- test : biopsie - contrôle de la biopsie : oui - critère de positivité de la biopsie : critères ESPGHAN, atrophie villositaire subtotale ou partielle - réalisation simultanée des tests de référence et AEM : oui	98	93

NR : Non renseigné ; MC : Maladie cœliaque ; F : Fille ; RSG : Régime sans gluten ; ESPGHAN : *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* ; Ig : Immunoglobuline.

1.2.4.2. Recherche d'autoanticorps anti-endomysium sur coupe de cordon ombilical humain

1.2.4.2.1 Adultes

Cinq SC totalisant 694 patients ont été analysées (15,16,26,39,40) (cf. *tableau 15*).

Il existe une hétérogénéité entre ces 5 SC portant sur le critère de la biopsie de l'intestin grêle amenant au diagnostic de la MC, le caractère rétrospectif et prospectif des SC analysées.

Ces 5 SC rapportent une sensibilité variant de 75 à 96 %. La sensibilité est supérieure ou égale à 95 % dans 3 des 5 SC analysées (15,16,39).

Dans ces 5 SC, les valeurs de spécificité rapportées sont très proches : 98 et 100 %. Parmi ces 5 SC, 4 rapportent une spécificité de 100 % (15,26,39,40).

1.2.4.2.2 Enfants

Trois SC totalisant 268 patients ont été analysées (cf. *tableau 16*) (41-43).

Il existe une hétérogénéité entre ces 3 SC portant sur le critère de la biopsie de l'intestin grêle amenant au diagnostic de la MC, le caractère rétrospectif et prospectif des SC analysées, la recherche des patients déficients en IgA et l'âge des enfants.

Ces 3 SC rapportent une sensibilité variant de 88 à 100 %.

Dans ces 3 SC, la spécificité varie de 77 à 100 %. Parmi ces 3 SC, une SC rapporte une spécificité de 77 % (43) et les 2 autres, une spécificité de 100 % (41,42).

Parmi ces 3 SC, une SC a étudié des enfants d'âge inférieur à 2 ans (21 patients) (41). Cette SC rapporte une sensibilité de 88 % et une spécificité de 100 %.

Tableau 15. Sensibilité (Se) et spécificité (Sp) en % de la recherche des autoanticorps anti-endomysium (AEM) de classe IgA (antigène : cordon ombilical humain) dans le diagnostic de la maladie cœliaque de l'adulte.

1 ^{er} Auteur, Année	Classe d'étude	Population	Test diagnostique de référence	Se	Sp
Ghedira, 1999 (15)	- SC prospective	43 patients suspectés de MC Recherche patients déficients en IgA : oui - groupe MC : 23 MC prouvées par la biopsie non traitées, âge moyen : 22 ans, % F : 65 - groupe contrôle : 20 patients prouvés par biopsie non atteints de MC, âge moyen : 27 ans, % F : 70	- test : biopsie - contrôle de la biopsie : NR - critère de positivité de la biopsie : lésion caractéristique d'atrophie villositaire totale ou subtotale - réalisation simultanée des tests de référence et AEM : NR	96	100
Dahele, 2001 (40)	- SC rétrospective	Recherche patients déficients en IgA : oui - groupe MC : 116 MC prouvées par la biopsie non traitées, âge médian : 47 ans, % F : 64 - groupe contrôle : 65 patients biopsies négatives, âge médian : 45 ans, % F : 70	- test : biopsie duodénale - contrôle de la biopsie : oui - critère de positivité de la biopsie : atrophie villositaire partielle ou plus - réalisation simultanée des tests de référence et AEM : non (biopsie en 1 ^{er})	87	100
Dahele, 2001 (26)	- SC prospective	Recherche patients déficients en IgA : oui (groupe MC) - groupe MC : 53 MC non traitées prouvées par biopsie, âge médian : 51 ans, % F : 74 - groupe contrôle : 65 contrôles, prouvés par biopsie, non atteints de MC, âge médian : 45, % F : 71	- test : biopsie - contrôle de la biopsie : NR - critère de positivité de la biopsie lésion caractéristique d'atrophie villositaire totale ou subtotale - réalisation simultanée du test de référence et des AEM : NR	75	100
Lock, 1999 (16)	- SC rétrospective	Recherche patients déficients en IgA : NR - groupe MC : 27 MC prouvées par la biopsie non traitées, âge médian : NR, % F : NR - groupe contrôle : 65 contrôles, âge médian : NR, % F : NR	- test : biopsie - contrôle de la biopsie : NR - critère de positivité de la biopsie : histologie typique de la MC - réalisation simultanée des tests de référence et AEM : NR	96	98
Volta, 1995 (39)	- SC rétrospective	Recherche patients déficients en IgA : NR - groupe MC : 60 MC prouvées par la biopsie non traitées, âge médian : 41 ans, % F : 70 - groupe contrôle : 200 patients (100 biopsies négatives et 100 patients sains)	- test : NR - contrôle de la biopsie : oui - critère de positivité de la biopsie : critères de Roy-Choudhury* - réalisation simultanée des tests de référence et AEM : NR	95	100

 MC : Maladie cœliaque ; F : Femme ; NR : Non renseigné ; Ig : Immunoglobuline ; * : Roy-Choudhury *et al.*, 1966 (44).

Tableau 16. Sensibilité (Se) et spécificité (Sp) en % de la recherche des autoanticorps anti-endomysium (AEM) de classe IgA (cordon ombilical humain) dans le diagnostic de la maladie cœliaque de l'enfant.

1 ^{er} Auteur, Année	Classe d'étude	Population	Test diagnostique de référence	Se	Sp
Collin, 2005 (41)	- SC prospective	21 patients suspectés de MC Déficit en IgA pas mesuré chez tous les patients - groupe MC : 16 MC âge : < 2 ans, % F : NR - groupe contrôle : 5 contrôles âge < 2ans, % F : NR	- test : biopsie du petit intestin - contrôle de la biopsie : oui - critère de positivité de la biopsie : biopsie de bonne qualité, atrophie villositaire subtotale ou partielle avec une hyperplasie des cryptes - réalisation simultanée des tests de référence et AEM : non (AEM en 1 ^{er})	88	100
Iltanen, 1999 (43)	- SC prospective	Recherche patients déficitaires en IgA : NR 80 patients suspectés de MC - groupe MC : 23 MC enfants, âge : NR, % F : NR - groupe contrôle : 57 patients contrôles prouvés par biopsie, non atteints de MC, âge : NR, % F : NR	- test : biopsie - contrôle de la biopsie : oui - critère de positivité de la biopsie : critères ESPGHAN et MC confirmé au cours du suivi - réalisation simultanée des tests de référence et AEM : non (biopsie en 1 ^{er})	100	77
Kolho, 1997 (42)	- SC rétrospective	Recherche patients déficitaires en IgA : oui - groupe MC : 53 MC enfants prouvées par biopsie, âge moyen : 6,46 ans, % F : NR - groupe contrôle : 114 enfants contrôles (trouble gastro-intestinaux, sensibilité au lait, pathologie inflammatoire et diabète mellitus) âge : NR, % F : NR	- test : biopsie - contrôle de la biopsie : oui - critère de positivité de la biopsie : critères ESPGHAN révisé - réalisation simultanée des tests de référence et AEM : non (biopsie en 1 ^{er})	95	100

MC : Maladie cœliaque ; F : Fille ; NR : Non renseigné ; ESPGHAN : *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* ; Ig : Immunoglobuline.

I.2.5. Recherche d'autoanticorps anti-transglutaminase

Les antigènes cibles utilisés pour la recherche des ATG sont la TG de cobaye (C) et la TG humaine recombinante (RH). Ces deux techniques ne présentant pas la même performance diagnostique, elles ont été évaluées séparément.

I.2.5.1. Recherche d'autoanticorps anti-transglutaminase utilisant comme antigène la transglutaminase de cobaye.

I.2.5.1.1 Adultes

Six SC totalisant 856 patients ont été analysées (16,22,26,35,40,45) (cf. *tableau 17*). Ces 6 SC ont étudié les ATG de classe IgA et une seule parmi ces 5 SC a étudié les ATG de classe IgG (16).

Il existe une hétérogénéité entre ces 6 SC portant sur le critère de la biopsie de l'intestin grêle amenant au diagnostic de la MC, le caractère rétrospectif et prospectif des SC analysées, la classe d'immunoglobuline (Ig) recherchée (IgA ou IgG) et le premier test réalisé.

Pour les ATG de classe IgA, les 6 SC rapportent une sensibilité variant de 66 à 100 %.

Les valeurs de la spécificité rapportées sont très proches ; allant de 92 à 98 %.

Pour les ATG de classe IgG, la SC analysée rapporte une sensibilité de 44 % et une spécificité de 88 % (16).

I.2.5.1.2 Enfants

Trois SC totalisant 290 patients ont été analysées (28,46,47) (cf. *tableau 18*). Ces 3 SC ont étudié les ATG de classe IgA utilisant comme antigène la transglutaminase de cobaye.

Il existe une hétérogénéité entre ces 3 SC portant sur le critère de la biopsie de l'intestin grêle amenant au diagnostic de la MC, et le caractère rétrospectif et prospectif des SC analysées.

Dans ces 3 SC, les valeurs de sensibilité rapportées sont homogènes, allant de 89 à 96 %.

Ces 3 SC, les valeurs de spécificité rapportées sont homogènes, allant de 92 à 100 %.

Tableau 17. Sensibilité (Se) et spécificité (Sp) en % de la recherche des autoanticorps anti-transglutaminase (antigène : transglutaminase de cobaye) dans le diagnostic de la maladie cœliaque de l'adulte.

1 ^{er} Auteur, Année	Classe d'étude	Population	Test diagnostique de référence	Classe d'Ig	Se	Sp
Carroccio, 2002 (35)	- SC prospective	Patients suspectés de MC Recherche des patients déficients en IgA : oui - groupe MC : 24 MC non traitées prouvées par biopsie, patients consécutifs, âge médian : 30 ans, % F : 58 - groupe contrôle : 183 contrôles prouvés par biopsie non atteints de MC, âge médian : 46 ans, % F : 51	- test : biopsie - contrôle de la biopsie : oui - critère de positivité de la biopsie : critères de Ferguson et Murray, atrophie villositaire partielle ou totale - réalisation simultanée des tests de référence et ATG : oui	IgA	100	92
Bardella, 2001 (22)	- SC prospective	Patients suspectés de MC Recherche des patients déficients en IgA : oui - groupe MC : 40 MC non traitées prouvées par biopsie, âge médian : 38 ans, % F : 72,5 - groupe contrôle : 110 contrôles prouvés par biopsie non atteints de MC, âge médian : 41 ans, % F : 75,7	- test : biopsie - contrôle de la biopsie : oui - critère de positivité de la biopsie : classification de Marsh, pas de gradation précisée - réalisation simultanée des tests de référence et ATG : NR	IgA	100	98
Dahele, 2001 (40)	- SC rétrospective	Patients suspectés de MC Recherche des patients déficients en IgA : oui - groupe MC : 116 MC non traitées prouvées par biopsie, âge médian : 47 ans, % F : 64 - groupe contrôle : 65 patients biopsies négatives, âge médian : 45 ans, % F : 70	- test : biopsie duodénale - contrôle de la biopsie : oui - critère de positivité de la biopsie : atrophie villositaire partielle ou plus - réalisation simultanée des tests de référence et ATG : non (biopsie en 1 ^{er})	IgA	81	97
Dahele, 2001 (26)	- SC prospective	Recherche patients déficients en IgA : oui (groupe MC) - groupe MC : 53 MC non traitées prouvées par biopsie, âge médian : 51 ans, % F : 74 - groupe contrôle : 65 contrôles, prouvés par biopsie non atteints de MC, âge médian : 45, % F : 71	- test : biopsie - contrôle de la biopsie : NR - critère de positivité de la biopsie lésion caractéristique d'atrophie villositaire totale ou subtotale - réalisation simultanée du test de référence et des ATG : NR	IgA	66	95
Biagi, 2001 (45)	- SC rétrospective	Classe de population : NR. Recherche des patients déficients en IgA : NR - groupe MC : 56 MC prouvées par biopsie, âge moyen : 39 ans, % F : 76 - groupe contrôle : 52 contrôles résultats normaux de biopsie, âge moyen : 40, % F : NR	- test : capsule de Carey - contrôle de la biopsie : oui - critère de positivité de la biopsie : atrophie villositaire partielle ou plus - réalisation simultanée des tests de référence et ATG : NR	IgA	87	98

Tableau 17. (Suite) Sensibilité (Se) et spécificité (Sp) en % de la recherche des autoanticorps anti-transglutaminase (antigène : transglutaminase de cobaye) dans le diagnostic de la maladie cœliaque de l'adulte.

1 ^{er} Auteur, Année	Classe d'étude	Population	Test diagnostique de référence	Classe d'Ig	Se	Sp
Lock, 1999 (16)	- SC rétrospective	Patients suspectés de MC Recherche patients déficients en IgA : NR - groupe MC : 27 MC non traitées prouvées par biopsie, âge : NR, % F : NR - groupe contrôle : 65 contrôles, âge : NR, % F : NR	- test : biopsie - contrôle de la biopsie : NR - critère de positivité de la biopsie : histologie typique de la MC - réalisation simultanée des tests de référence et ATG : NR	IgA IgG	85 44	97 88

MC : Maladie cœliaque ; F : Femme ; NR : Non renseigné ; Ig : Immunoglobuline.

Tableau 18. Sensibilité (Se) et spécificité (Sp) en % de la recherche des autoanticorps anti-transglutaminase IgA (antigène : transglutaminase de cobaye) dans le diagnostic de la maladie cœliaque de l'enfant.

1 ^{er} Auteur, Année	Classe d'étude	Population	Test diagnostique de référence	Se	Sp
Wolters, 2002 (28)	- SC prospective	Recherche patients déficients en IgA : NR 101 patients suspectés de MC - groupe MC : 52 enfants MC prouvées par biopsie, âge moyen : 4 ans, % F : 73 - groupe contrôle : 49 enfants prouvés non atteints de MC par biopsie, âge : 5,1 ans, % F : 41	- test : biopsie - contrôle de la biopsie : oui - critère de positivité de la biopsie : atrophie villositaire subtotale avec hyperplasie des cryptes - réalisation simultanée des tests de référence et ATG : NR	96	92
Bonamico, 2001 (46)	- SC rétrospective	Recherche patients déficients en IgA : oui - groupe MC : 62 enfants MC prouvées par biopsie, non traitées, âge moyen : 7 ans, % F : 56 - groupe contrôle : 56 enfants contrôles, âge : NR, % F : NR	- test : biopsie - contrôle de la biopsie : oui - critère de positivité de la biopsie : critères ESPGHAN - réalisation simultanée des tests de référence et ATG : non (biopsie en 1 ^{er})	90	100
Chan, 2001 (47)	- SC rétrospective	Recherche patients déficients en IgA : oui - groupe MC : 9 enfants MC non traitées, âge : NR, % F : NR - groupe contrôle : 62 enfants prouvés non atteints de MC par biopsie, âge : NR, % F : NR	- test : biopsie - contrôle de la biopsie : oui - critère de positivité de la biopsie : atrophie villositaire, hyperplasie des cryptes, augmentation des lymphocytes - réalisation simultanée des tests de référence et ATG : NR	89	94

NR : Non renseigné ; MC : Maladie cœliaque ; F : Fille ; ESPGHAN : *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* ; Ig : Immunoglobuline.

1.2.5.2. Recherche d'autoanticorps anti-transglutaminase utilisant comme antigène la transglutaminase humaine recombinante

1.2.5.2.1 Adultes

Une SC totalisant 217 patients a été analysée (35) (cf. *tableau 19*).

Cette SC rapporte une sensibilité de 100 %.

La valeur de la spécificité est de 100 %.

1.2.5.2.2 Enfants

Quatre SC totalisant 495 patients ont été analysées (27,28,41,48) (cf. *tableau 20*).

Il existe une hétérogénéité entre ces SC portant sur l'âge des patients, le critère de la biopsie de l'intestin grêle amenant au diagnostic de la MC et le caractère rétrospectif et prospectif des SC analysées.

Ces 4 SC rapportent des valeurs de sensibilité allant de 90 à 96 %

Parmi ces 4 SC, 3 SC rapportent une spécificité de 100 % (28,41,48) et une SC une spécificité de 98 % (27).

Parmi ces 4 SC, une SC a étudié le cas particulier des enfants âgés de moins de 2 ans (41). Dans cette situation, la sensibilité est de 94 % et la spécificité de 100 %.

1.2.5.2.3 Enfants déficients en IgA

Deux SC totalisant 277 patients ont étudié la performance des ATG de classe IgG utilisant la transglutaminase humaine recombinante comme antigène dans le diagnostic de la MC d'enfants déficients en IgA (1,49) (cf. *tableau 21*).

Ces 2 SC rapportent une sensibilité de 99 à 100 %. La spécificité varie de 61 à 99 %.

Tableau 19. Sensibilité (Se) et spécificité (Sp) en % de la recherche des autoanticorps anti-transglutaminase (ATG) de classe IgA (antigène : transglutaminase humain recombinante) dans le diagnostic de la maladie cœliaque de l'adulte

1 ^{er} Auteur, Année	Classe d'étude	Population	Test diagnostique de référence	Se	Sp
Carroccio, 2002 (35)	- SC prospective	217 patients suspectés de MC Recherche des patients déficitaires en IgA : oui - groupe MC : 24 MC non traitées prouvées par biopsie, patients consécutifs, âge médian : 30 ans, % F : 58 - groupe contrôle : 183 contrôles prouvés par biopsie non atteints de MC, âge médian : 46 ans, % F : 51	- test : biopsie - contrôle de la biopsie : oui - critère de positivité de la biopsie : critère de Ferguson et Murray, atrophie villositaire partielle ou totale - réalisation simultanée des tests de référence et ATG : oui	100	100

MC : Maladie cœliaque ; F : Femme ; NR : Non renseigné ; Ig : Immunoglobuline.

Tableau 20. Sensibilité (Se) et spécificité (Sp) en % de la recherche des autoanticorps anti-transglutaminase (ATG) de classe IgA (antigène : transglutaminase humain recombinante) dans le diagnostic de la maladie cœliaque de l'enfant.

1 ^{er} Auteur, Année	Classe d'étude	Population	Test diagnostique de référence	Se	Sp
Collin, 2005 (41)	- SC prospective	21 patients suspectés de MC Déficit en IgA pas mesuré chez tous les patients - groupe MC : 16 MC âge : < 2ans, % F : NR - groupe contrôle : 5 contrôles âge < 2ans, % F : NR	- test : biopsie du petit intestin - contrôle de la biopsie : oui - critère de positivité de la biopsie : biopsie de bonne qualité, atrophie villositaire partielle ou subtotale avec une hyperplasie des cryptes - réalisation simultanée des tests de référence et ATG : non (ATG en 1 ^{er})	94	100
Laadhar, 2004 (27)	- SC prospective	Recherche patients déficients en IgA : NR 169 patients suspectés de MC - groupe MC : 70 enfants MC prouvées par biopsie, âge moyen : 5,8 ans, % F : 65 - groupe contrôle : 99 enfants prouvés non atteints de MC, âge : 4,5 ans, % F : 56	- test : biopsie avec rémission complète sous RSG - contrôle de la biopsie : NR - critère de positivité de la biopsie : critères ESPGHAN - réalisation simultanée des tests de référence et ATG : NR	90	98
Wolters, 2002 (28)	- SC prospective	Recherche patients déficients en IgA : NR 101 patients suspectés de MC - groupe MC : 52 enfants MC prouvées par biopsie, âge moyen : 4 ans, % F : 73 - groupe contrôle : 49 enfants prouvés non atteints de MC par biopsie, âge : 5,1 ans, % F : 41	- test : biopsie - contrôle de la biopsie : oui - critère de positivité de la biopsie : atrophie villositaire subtotale avec hyperplasie des cryptes - réalisation simultanée des tests de référence et ATG : NR	96	100
Heil, 2005 (48)	- SC rétrospective	Recherche patients déficients en IgA : NR - groupe MC : 20 MC, % F : 85, âge : NR - groupe contrôle : 184 enfants contrôle, âge : NR, % F : NR	- test : biopsie de l'intestin - contrôle de la biopsie : NR - critère de positivité de la biopsie : histologie caractéristique de la MC et absence de symptômes cutanés - réalisation simultanée des tests de référence et ATG : NR	95	100

MC : Maladie cœliaque ; F : Femme ; NR : Non renseigné ; RSG : Régime sans gluten ; ESPGHAN : *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* ; Ig : Immunoglobuline.

Tableau 21. Sensibilité (Se) et spécificité (Sp) en % de la recherche des autoanticorps anti-transglutaminase (ATG) de classe IgG (antigène : transglutaminase humain recombinante) dans le diagnostic de la maladie cœliaque de patients déficitaires en IgA.

1 ^{er} Auteur, Année	Classe d'étude	Population	Test diagnostique de référence	Se	Sp
Lenhardt, 2004 (1)	- SC prospective	126 patients suspectés de MC et déficitaires en IgA - groupe MC : 11 MC prouvées par la biopsie non traitées, âge moyen : NR, % F : NR - groupe contrôle : 115 patients prouvés non atteints de MC, âge moyen : NR, % F : NR	- test : biopsie et tests sérologiques. Les patients AGA - et ATG - sont considérés non atteints de MC (pas de biopsie) - contrôle de la biopsie : NR - critère de positivité de la biopsie : critères ESPGHAN - réalisation simultanée des tests de référence et ATG : non (ATG en 1 ^{er})	100	61
Korponay, 2003 (49)	- SC prospective	151 déficitaires en IgA patients suspectés de MC - groupe MC : 78 MC prouvées par biopsie, âge médian : 7,9 ans, % F : NR - groupe contrôle : 73 contrôles non atteints de MC, âge médian : 2 ans, % F : NR	- test : biopsie - contrôle de la biopsie : NR - critère de positivité de la biopsie : critères ESPGHAN - réalisation simultanée des tests de référence et AEM : NR	99	99

MC : Maladie cœliaque ; F : Femme ; NR : Non renseigné ; ESPGHAN : *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* ; AGA : Anticorps anti-gliadine ; Ig : Immunoglobuline.

I.2.6. Synthèse des valeurs de sensibilité et de spécificité des séries de cas étudiant les tests de recherche des ARA, AGA, AEM OS et CH et ATG C et RH

Les valeurs de sensibilité et de spécificité des tests ARA, AGA, AEM OS et CH, ATG C et RH des SC analysées dans les paragraphes 1.2.1 à 1.2.4 sont synthétisées dans les *tableaux 22 et 23*.

Tableau 22. Synthèse des valeurs de sensibilité en % de la recherche des ARA, AGA, AEM et ATG dans le diagnostic de la MC.

	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 ^I (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 antiréticule ; AGA : Anticorps anti-gliadine ; AEM OS : Autoanticorps anticellules endomysiales 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 ; Ig : Immunoglobuline ; NR : Non renseigné.

Tableau 23. Synthèse des valeurs de spécificité en % de la recherche des ARA, AGA, AEM OS et CH et ATG C et RH dans le diagnostic de la MC.

	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 antiréticulaire ; 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 ; Ig : Immunoglobuline ; NR : Non renseigné.

Bien qu'il s'agisse de comparaison indirecte, car les données présentées ne proviennent pas toutes des mêmes SC, l'analyse de ces données permet de préciser les indications de chacun des tests évalués.

La recherche des ATG RH de classe IgA présente un intérêt dans le diagnostic de la MC, chez les adultes et les enfants de plus et de moins de deux ans, en raison des très grandes valeurs de sensibilité et de spécificité rapportées pour ces trois groupes de patients (adultes : sensibilité 100 % et spécificité 100 %, enfants de plus de 2 ans : sensibilité 90 à 96 %, spécificité 98 à 100 %, et enfants de moins de deux ans : sensibilité 94 % et spécificité 100 %).

La recherche des ATG RH de classe IgG semble présenter un intérêt dans le diagnostic de la MC chez les enfants déficients en IgA. Les 2 SC analysées rapportent une sensibilité excellente (99 à 100 %) et une spécificité variable (61 à 99 %) (1,49).

La recherche des ATG C IgA semble présenter un intérêt dans le diagnostic de la MC chez les adultes et chez les enfants de plus de deux ans. La sensibilité est variable : 66 à

100 % et la spécificité est très grande : 92 à 98 % et très bonne chez les enfants de plus de deux ans (très grande sensibilité : 89 à 96 % et très grande spécificité : 92 à 100 %).

La recherche des ATG C de classe IgG ne semble pas présenter d'intérêt dans le diagnostic de la MC chez l'adulte. La SC analysée (16) rapporte une sensibilité médiocre (44 %). La spécificité est bonne (88 %).

La recherche des AEM CH de classe IgA semble présenter un intérêt dans le diagnostic de la MC chez les adultes. La sensibilité est variable : 75 à 96 % et la spécificité est très grande 98 à 100 %.

Chez les enfants de moins de deux ans, la recherche des AEM CH de classe IgA dans le diagnostic de la MC présente un intérêt. La SC analysée (41) rapporte une bonne performance diagnostique : grande sensibilité (88 %) et très grande spécificité (100 %).

Chez les enfants de plus de deux ans, la recherche des AEM CH de classe IgA dans le diagnostic de la MC ne semble pas présenter d'intérêt en raison de la variabilité des valeurs de spécificité rapportées (77 à 100 %). La sensibilité est très grande (95 à 100 %).

La recherche des AEM OS de classe IgA semble présenter un intérêt dans le diagnostic de la MC chez les adultes et les enfants de plus de deux ans. La performance diagnostique est moyenne, en raison de la variabilité des valeurs de sensibilité rapportées (adultes : 74 à 100 % et enfants : 75 à 98 %). Pour les adultes, 3 des 4 SC analysées (22-24,35) rapportent une sensibilité de 100 %. La spécificité très bonne chez les adultes (97 à 100 %) est bonne chez les enfants de plus de deux ans (89 à 98 %).

La recherche des AGA de classe IgA semble présenter un intérêt dans le diagnostic de la MC chez les enfants de moins de deux ans, en raison de leur bonne sensibilité (85 %).

Chez les adultes et les enfants de plus de deux ans, la recherche des AGA de classe IgA ne présente pas d'intérêt en raison de la variabilité des valeurs de sensibilité (adultes : 64 % à 95 % et enfants : 74 % à 95 %) et de spécificité (adultes : 65 à 89 % et enfants : 83 à 94 %).

La recherche des AGA de classe IgG semble présenter un intérêt dans le diagnostic de la MC chez les enfants déficients en IgA. Les valeurs de sensibilité rapportées sont variables (45 à 100 %). La spécificité est grande (80 à 81 %).

Chez les adultes et les enfants de plus de deux ans, la recherche AGA de classe IgG ne présente pas d'intérêt en raison de la variabilité des valeurs de sensibilité et spécificité rapportées.

La recherche d'ARA ne présente pas d'intérêt dans le diagnostic de la MC chez les adultes et les enfants de plus et de moins de deux ans.

Chez les adultes et les enfants de plus de deux ans, il existe une grande variabilité des valeurs de sensibilité (enfants : 65 à 89 % et adultes : 50 à 90 %). La spécificité est très grande.

Chez les enfants de moins de deux ans, la SC analysée (20) rapporte une sensibilité médiocre (35 %).

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

- la recherche des ATG RH IgA présente un intérêt dans le diagnostic de la MC chez les adultes, les enfants de plus et de moins de deux ans ;
- la recherche des ATG RH de type IgG semble présenter un intérêt dans le diagnostic de la MC chez les enfants déficients en IgA ;
- la recherche des ATG C de classe IgA semble présenter un intérêt dans le diagnostic de la MC chez les adultes et chez les enfants de plus de deux ans. Les ATG C de

classe IgG ne semblent pas présenter d'intérêt dans le diagnostic de la MC chez l'adulte ;

- la recherche des AEM CH de classe IgA semble présenter un intérêt dans le diagnostic de la MC chez les adultes et les enfants de moins de deux ans. Elle ne semble pas présenter d'intérêt chez les enfants de plus de deux ans ;
- la recherche des AEM OS de classe IgA semble présenter un intérêt dans le diagnostic de la MC chez les adultes et les enfants de plus de deux ans ;
- la recherche des AGA de classe IgA semble présenter un intérêt dans le diagnostic de la MC chez les enfants de moins de deux ans, et ne semble pas présenter d'intérêt dans le diagnostic de la MC chez les adultes et les enfants de plus de deux ans ;
- la recherche des AGA de type IgG présente un intérêt dans le diagnostic de la MC chez les enfants de déficients en IgA, et ne semble pas présenter d'intérêt dans le diagnostic de la MC chez les adultes et les enfants de plus de deux ans ;
- la recherche des ARA de classe IgA ne présente pas d'intérêt chez les adultes et les enfants de plus et de moins de deux ans.

1.2.7. Séries de cas comparant plusieurs tests dans la même population de patients

1.2.7.1. *La recherche des autoanticorps anti-réticuline comparé à la recherche des autoanticorps anti-endomysium et des autoanticorps anti-transglutaminase*

Deux SC totalisant 135 patients adultes ont étudié la performance des ARA de classe IgA et des AEM CH de classe IgA sur la même population de patients (15,16) (*tableau 24*).

Dans ces 2 SC analysées, la sensibilité des ARA de classe IgA varie de 59 à 78 %, et celle des AEM CH de classe IgA varie de 85 à 96 %. Dans une SC, la sensibilité des AEM CH et des ARA n'est pas statistiquement différente (96 % *versus* 78 %) (15). Dans l'autre SC, la sensibilité des AEM CH est statistiquement supérieure à celle des ARA (59 % *versus* 96 %) (16).

La spécificité des ARA (100 %) et des AEM CH (98 à 100 %) n'est pas statistiquement différente.

Ces deux SC ne rapportent pas le tableau de contingence des patients.

Une SC totalisant 92 patients a comparé la performance diagnostique des ARA et des ATG C de classe IgA sur la même population de patients adultes (16) (*tableau 23*). La sensibilité des ATG C de classe IgA est statistiquement supérieure à celle des ARA (59 % *versus* 85 %).

La spécificité des ARA (100 %) et des ATG C de classe IgA (97 %) n'est pas statistiquement différente.

Cette SC n'observe aucun patient atteint de MC, qui soit positif pour la recherche des ARA et qui soit négatif pour la recherche des ATG C de classe IgA.

1.2.7.2. *La recherche des autoanticorps anti-endomysium comparé à la recherche des autoanticorps anti-transglutaminase*

1.2.7.2.1 Adultes

Deux SC totalisant 273 patients adultes ont étudié sur la même population de patients la performance diagnostique des AEM CH de classe IgA et des ATG C de classe IgA (16,26) (*tableau 23*).

Dans ces deux SC, la sensibilité des AEM CH de classe IgA (87 et 96 %) et celle des ATG C de classe IgA (81 et 85 %) n'est pas statistiquement différente.

La spécificité n'est pas statistiquement différente (AEM CH de classe IgA : 98 et 100 %, ATG C de classe IgA : 97 %).

Ces deux SC rapportent une discordance entre les résultats des tests AEM CH de classe IgA et ATG C de classe IgA. Lock *et al.* (16) montrent que, sur les quatre patients atteints de MC et négatif pour la recherche des ATG C de classe IgA, trois sont positifs pour la recherche d'AEM CH de classe IgA. Dahelle *et al.* (26) montrent que parmi les 18 patients atteints de MC et négatifs pour la recherche des ATG C de classe IgA, 8 sont positifs pour la recherche des AEM CH de classe IgA.

I.2.7.2.2 Enfants

Une SC totalisant 16 enfants de moins de deux ans a étudié sur la même population de patients la performance diagnostique des AEM CH de classe IgA et des ATG RH de classe IgA (*tableau 25*). La sensibilité et la spécificité des AEM CH de classe IgA et des ATG RH de classe IgA ne sont pas statistiquement différentes.

Tableau 24. Sensibilité (Se) et spécificité (Sp) en % de la recherche des ARA, AGA, AEM CH et ATG C et RH dans le diagnostic de la maladie cœliaque de l'adulte.

1 ^{er} Auteur, Année	Tests étudiés	Se	Comparaison Se	Sp	Comparaison Sp
Ghedira, 1999 (15)	ARA IgA AEM CH IgA	78 96	ARA IgA vs AEM CH IgA : p = NS	100 100	ARA IgA vs AEM CH IgA : NS
Lock, 1999 (16)	ARA IgA AEM CH IgA ATG C IgA	59 96 85	ARA IgA vs AEM CH IgA : p = 0,001 ARA vs ATG C IgA : p = 0,003 AEM CH IgA vs ATG C IgA : p = NS	100 98 97	ARA IgA vs AEM CH IgA : p = NS ARA vs ATG C IgA : p = NS AEM CH IgA vs ATG C IgA : p = NS
Dahelle, 2001 (26)	AEM CH IgA ATG C IgA	87 81	AEM CH IgA vs ATG C IgA : p = NS	100 97	AEM CH IgA vs ATG C IgA : p = NS

ARA : Autoanticorps antiréticulaire ; AEM CH : Autoanticorps anti-endomysium 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 ; NS : Non significatif.

Tableau 25. Sensibilité (Se) et spécificité (Sp) en % de la recherche des AEM CH et des ATG RH dans le diagnostic de la maladie cœliaque de l'enfant d'après Collin *et al.* (41).

Tests étudiés	Se	Comparaison Se	Sp	Comparaison Sp
âge < 2 ans AEM CH IgA ATG RH gA	88 96	AEM CH IgA vs ATG RH IgA : p = NS	100 100	AEM CH IgA vs ATG RH IgA : p = NS

AEM CH : Autoanticorps anti-endomysium sur coupe de cordon ombilical humain ; ATG RH : Autoanticorps anti-transglutaminase utilisant comme antigène la transglutaminase humaine recombinante ; NS : Non significatif.

I.2.8. Série de cas étudiant la combinaison de plusieurs tests sur la même population de patients

Parmi les SC analysées au paragraphe 1.2.3, deux SC seulement ont étudié la performance diagnostique de la combinaison AGA IgA et AGA IgG dans une population d'enfants (25,31) (cf. *tableau 26*). Lorsque les deux tests sont positifs, la sensibilité de cette association varie de 83 à 100 % et la spécificité de 36 à 99 %.

Tableau 26. Sensibilité (Se) et spécificité (Sp) combinées en % de la recherche des AGA de classe IgA et IgG dans le diagnostic de la maladie cœliaque de l'enfant.

1 ^{er} Auteur, Année	Se	Sp
Chartrand, 1997* (31)	93	71
Gonczi, 1991* (25)	100	99

* : caractéristique de l'étude : voir *tableau 10*.

I.3. Suivi de l'observance du régime sans gluten

I.3.1. Évolution de la présence des ARA, AGA IgA et IgG et AEM OS IgA chez les patients devant suivre un RSG

Quatre études totalisant 109 patients étudiant l'évolution de la présence des ARA, AGA de classe IgA et IgG et AEM OS IgA chez les patients devant suivre un RSG ont été analysées (31,50-52) (cf. *tableau 27*).

Ces 4 études ne précisent pas si l'observance du RSG est vérifiée.

Une SC (50) a étudié l'intérêt de la recherche des ARA dans le suivi de l'observance du régime sans gluten. Quatre-vingts pour-cent des patients sont positifs pour ce test avant l'établissement d'un RSG. Après 6 mois, ce pourcentage chute à 13 %, puis à 0 % après 12 mois de RSG.

Trois SC ont étudié l'intérêt de la recherche des AGA de classe IgA dans le suivi de l'observance au régime sans gluten (31,50,52). Le pourcentage de patients positifs pour la recherche d'AGA de classe IgA, avant l'établissement d'un RSG varie entre 90 et 92 %. Après 6 à plus de 24 mois de RSG, 0 et 27 % des patients suivant un RSG sont positifs pour la recherche d'AGA de classe IgA.

Deux SC ont étudié l'intérêt du test AGA IgG dans le suivi de l'observance au régime sans gluten (31,50). Le pourcentage de patients positifs pour les AGA de classe IgG est de 100 % avant l'établissement d'un RSG. Après 6 à au moins 10 mois de RSG, 27 à 40 % des patients suivant un RSG sont positifs pour la recherche d'AGA de classe IgG.

Deux SC ont étudié la performance des AEM OS dans le suivi de l'observance au RSG (50,51). Le pourcentage de patients positifs pour les AEM de classe IgA avant l'établissement d'un RSG varie entre 90 et 100 %. Dix-sept pour-cent des patients ayant un RSG pendant 6 mois sont positifs pour la recherche d'AEM de classe IgA. Après 12 mois de RSG, 0 % des patients sont positifs pour ce test.

En conclusion, lorsqu'un RSG est préconisé à un groupe de patients atteints de MC, les SC analysées rapportent une forte diminution de la proportion de patients positifs pour la recherche des AGA de classe IgA et IgG, AEM OS et ARA.

En revanche, lorsqu'un RSG est préconisé à un groupe de patients atteints de MC, la proportion de patients positifs pour la recherche des AGA de classe IgG reste moyenne (40 %).

Tableau 27. Performance des anticorps anti-réticuline (ARA), anti-gliadine (AGA), anti-endomysium (AEM) et anti-transglutaminase (ATG) dans le suivi de l'observance du régime sans gluten (RSG) des patients atteints de maladie cœliaque.

1 ^{er} Auteur, Année	Population	Tests étudiés Délai (mois) depuis l'instauration du régime sans gluten	% patients test positif groupe gluten (au diagnostic)	% patients test positif groupe RSG
Fotoulaki, 1999 (50)	30 patients enfants atteints de MC, âge moyen : 6 ans, % F : 57 Tests réalisés sur les 30 patients avant l'instauration du RSG (groupe gluten), puis 1,6 et 12 mois après l'instauration du RSG (groupe RSG)	AGA IgA	90	
		1 mois		73
		6 mois		17
		12 mois		0
		AGA IgG	100	
		1 mois		100
		6 mois		70
		12 mois		40
		AEM OS IgA	90	
		1 mois		90
		6 mois		17
		12 mois		0
Chartrand, 1997 (31)	11 patients atteints de MC et positifs pour la recherche d'AGA et IgA et IgG Tests réalisés sur les 11 patients avant l'instauration du RSG (groupe gluten), puis au moins 10 après l'instauration du RSG (groupe RSG)	ARA	80	
		1 mois		73
		6 mois		13
		12 mois		0
		AGA IgA	100	
		AGA IgG	100	
27		27		
Pacht, 1995 (51)	39 patients enfants atteints de MC - groupe gluten : 22 MC gluten, enfants, âge médian : NR, % F : NR - groupe RSG : 17 MC RSG, enfants, âge médian : NR, % F : NR au moins 12 mois de RSG	AEM OS	100	0

Tableau 27. (Suite) Performance des anticorps anti-réticuline (ARA), anti-gliadine (AGA), anti-endomysium (AEM) et anti-transglutaminase (ATG), dans le suivi de l'observance du régime sans gluten (RSG) des patients atteints de maladie cœliaque.

1 ^{er} Auteur, Année	Population	Tests étudiés Délai (mois) depuis l'instauration du régime sans gluten	% patients test positif groupe gluten (au diagnostic)	% patients test positif groupe RSG
Bartholomeusz, 1990 (52)	29 patients adultes atteints de MC - groupe gluten : 12 MC gluten, adultes et enfants, âge médian : NR, % F : NR - groupe RSG : 17 MC RSG, adultes et enfants, âge médian : NR, % F : NR Plus de 6 mois de RSG	AGA IgA	92	18

MC : Maladie cœliaque ; Ig : Immunoglobuline ; NR : Non renseigné.

I.3.2. Corrélation entre la disparition des AGA de classe IgA et IgG, AEM CH et OS et ATG C de classe IgA et l'observance du RSG

Deux SC totalisant 305 patients, évaluant la corrélation entre la disparition des AGA de classe IgA et IgG, AEM CH et OS de classe IgA et ATG C de classe IgA et l'observance du RSG, ont été analysées (22,53) (cf. *tableau 28*).

Ces 2 SC montrent que plus le RSG est observé, plus le pourcentage de patients positifs pour la recherche des AGA, AEM CH et OS et ATG C diminue.

La disparition des AGA de classe IgA et IgG, AEM CH et OS et ATG C de classe IgA est donc corrélée à l'observance du RSG.

L'analyse de la littérature n'a pas permis d'identifier d'étude démontrant une corrélation entre la disparition des AEM OS IgG ou des ATG HR IgA ou des ATG HR IgG et l'observance du RSG.

Tableau 28. Corrélation entre la positivité des anticorps anti-réticuline (ARA), anti-gliadine (AGA), anti-endomysium (AEM) et anti-transglutaminase (ATG) dans le suivi de l'observance du régime sans gluten (RSG) des patients atteints de maladie cœliaque.

1 ^{er} Auteur, Année	Population	Contrôle du RSG	Tests étudiés Délai (mois) depuis l'instauration du régime sans gluten	% patients recherche d'AC positif et forte observance du RSG		% patients recherche d'AC positif et forte transgression du RSG
Vahedi, 2003 (53)	95 patients adultes atteints de MC - groupe gluten : 28 MC gluten (transgression importante du RSG), adultes, âge médian : NR, % F : NR - groupe RSG : 40 MC RSG (observance stricte du RSG), adultes, âge médian : NR, % F : NR Au moins 12 mois de RSG	Questionnaire alimentaire	AGA IgA	15	15	71
			AGA IgG	15	26	68
			AEM CH IgA	2,5	37	86
			ATG IgA C	3	31	77
Bardella, 2001 (22)	210 patients adultes atteints de MC - groupe gluten : 40 MC gluten, adulte, âge médian : 38 ans, % F : NR groupe RSG : 170 MC RSG, adulte, âge médian : NR, % F : NR	Questionnaire alimentaire		RSG < 24 mois	RSG ≥ 24 mois	
			AGA IgA	41	16	NR
			AEM IgA OS	54	9	NR
			ATG IgA C	64	14	100

MC : Maladie cœliaque ; NR : Non renseigné ; F : Femme..

En conclusion, les études analysées montrent que la recherche :

- la présence des ARA est diminuée lorsqu'un RSG est préconisé chez des patients atteints de MC ;
- la disparition des AGA de classe IgA et IgG est corrélée à l'observance du RSG ;
- la disparition des AEM CH et OS de classe IgA est corrélée à l'observance du RSG ;
- la disparition des ATG de classe IgA est corrélée à l'observance du RSG.

I.4. Place des actes dans la stratégie diagnostique et suivi de l'observance au RSG

Ce paragraphe se base sur deux recommandations (3) (54).

La recommandation du *NIH Consensus Development Program* est réalisée par un panel de professionnels indépendants de la santé et de représentants publics (3). Elle se base sur :

- une recherche systématique de la littérature réalisée par l'Agency for Healthcare Research and Quality ;
- présentation par des investigateurs, lors d'une conférence ;
- questions et rapport des participants pendant la conférence, lors d'une session ouverte au public ;
- délibération par le panel (fermée au public).

La recommandation de la *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (54).

- une recherche systématique de la littérature ;
- analyse de la littérature : chaque article est analysé indépendamment par deux - membres ;
- consensus d'experts.

Chaque recommandation se base sur la littérature et sur le consensus d'experts quand cette dernière est insuffisante.

I.4.1. Place des actes dans la stratégie diagnostique

I.4.1.1. Adultes

En cas de symptômes faisant suspecter la présence d'une MC, la recherche des AEM de classe IgA et des ATG RH de classe IgA est indiquée. Si le résultat d'un des 2 autoanticorps est positif, une biopsie de l'intestin grêle est indiquée (3).

La recommandation ne précise pas si la recherche d'AEM doit être réalisée sur coupe d'OS ou sur coupe de CH.

La recherche des ARA n'est pas citée dans la stratégie diagnostique de la MC (3).

La recommandation précise que la recherche des AGA de classe IgA et IgG n'est formellement pas recommandée dans la stratégie diagnostique de la MC (3).

Les gradations des recommandations ne sont pas précisées.

I.4.1.2. Enfants

En cas de symptômes faisant suspecter la présence d'une MC, la recherche des ATG RH IgA est indiquée. Si le résultat est positif, une biopsie de l'intestin grêle est indiquée (54).

Dans le cas où la biopsie de l'intestin grêle ne montrerait pas de changement histologique caractéristique de la MC, deux explications existent : le patient n'est pas atteint de MC, et le résultat de la recherche des ATG est un faux positif, ou alors, le patient est atteint de MC, et la biopsie de l'intestin grêle n'a pas permis de détecter un changement histologique caractéristique. Dans cette situation, la relecture de la biopsie de l'intestin grêle par un autre anatomopathologiste, la recherche d'AEM IgA, une deuxième biopsie de l'intestin grêle et la détermination du génotype HLA DQ2 et DQ8, sont donc à envisager (54). La recommandation ne précise pas si la recherche d'AEM doit être réalisée sur coupe d'OS ou sur coupe de CH.

La recherche des ARA n'est pas citée dans la stratégie diagnostique de la MC (54).

Les deux recommandations précisent que la recherche des AGA de classe IgA et IgG n'est pas recommandée dans la stratégie diagnostique de la MC (3,54).

Les gradations des recommandations ne sont pas précisées.

I.4.1.3. Enfants de moins de deux ans

L'analyse de la littérature n'a pas permis d'identifier la place de la recherche des ARA, AGA, AEM CH et OS et ATG, dans la stratégie diagnostique de la MC des enfants de moins de deux ans.

I.4.1.4. Enfants déficients en IgA

L'analyse de la littérature n'a pas permis d'identifier la place de la recherche des AGA de classe IgG et des ATG de classe IgG, dans la stratégie diagnostique de la MC des enfants déficients en IgA.

I.4.2. Place des actes dans la stratégie de suivi de l'observance du RSG

L'analyse de la littérature n'a pas permis d'identifier la place des actes de recherche d'ARA, d'AGA de classe IgA et IgG, des AEM et des ATG, dans la stratégie de suivi de l'observance du RSG.

I.5. Impact sur la prise en charge thérapeutique

L'analyse de la littérature n'a pas permis d'identifier d'articles évaluant l'impact de la recherche des ARA, AGA, AEM CH et OS et ATG, sur la prise en charge thérapeutique des patients.

I.6. Impact en santé publique

I.6.1. Impact sur la morbi-mortalité

L'analyse de la littérature n'a pas permis d'identifier d'articles évaluant l'impact de la recherche des ARA, AGA, AEM CH et OS et ATG sur la morbi-mortalité des patients.

I.6.2. Impact sur la qualité de vie

L'analyse de la littérature n'a pas permis d'identifier d'articles évaluant l'impact de la recherche des ARA, AGA, AEM CH et OS et ATG, sur la qualité de vie des patients.

I.6.3. Impact sur le système de soins

L'analyse de la littérature n'a pas permis d'identifier d'articles évaluant l'impact de la recherche des ARA, AGA, AEM CH et OS et ATG, sur le système de soins.

I.6.4. Impact sur les politiques et programmes de santé publique

L'analyse de la littérature n'a pas permis d'identifier d'articles évaluant l'impact de la recherche des ARA, AGA, AEM CH et OS et ATG, sur les politiques et programmes de santé publique.

I.7. Conditions d'exécution

La réalisation de ces actes doit se faire conformément au guide de bonne exécution des analyses (GBEA) (55)

La recherche des ARA, AGA de classe IgA, AEM CH et OS et ATG de classe IgA dans l'indication du diagnostic de la MC, doit être :

- associée à la recherche d'un déficit en IgA (54) ;
- réalisée alors que le patient suit un régime alimentaire contenant du gluten (3).

I.8. Sécurité, complications de l'acte

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

II. POSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Huit professionnels (trois médecins biologistes, un pharmacien biologiste, deux gastro-entérologue, un pédiatre, un médecin interniste) ont participé au groupe de travail (cf. *liste en annexe II*).

II.1. Questionnaire préalable à la réunion

Un questionnaire préalable à la réunion a été envoyé pour préparer les discussions du groupe de travail. Huit personnes ont répondu.

Les données de ce questionnaire sont synthétisées dans le tableau ci-dessous (cf. *tableau 29*).

Tableau 29. Synthèse des réponses au questionnaire.

Questions	Réponses
Actes à évaluer dans les indications :	Diagnostic de la maladie cœliaque Suivi de l'observance du régime sans gluten
Autres indications :	Tous les actes : dermatite herpétiforme et dépistage MC AGA : giardiasis, inflammation intestinale chronique intolérance protéine
Nombre d'actes/an :	Chiffres pour un laboratoire (21 médecins ou pharmaciens biologistes) ARA : 2500 AGA IgA : 21 700 AGA IgG : 21 700 AEM : 21 700 ATG IgA : 14 500
Performance diagnostique :	Tous les actes : en accord avec la synthèse de la littérature présentée dans le dossier ARA : manque de sensibilité AGA IgA : Performance variable selon le kit utilisé. Sensibilité et spécificité inférieures à celle des ATG IgA AGA IgG : Test peu spécifique. Intérêt chez les patients déficients en IgA à discuter. AEM OS : Très bonne performance si le professionnel est expérimenté ATG : Très bonne performance
Données manquantes pour apprécier la performance diagnostique des actes ?	ARA, AGA IgA et IgG, AEM, ATG IgA : non ATG IgG : oui
Performance dans le suivi de l'observance du RSG	ARA : moyenne ou pas utilisé AGA IgA : bonne (n = 2) ou mauvaise (n = 1) AGA IgG : bonne (n = 1) ou mauvaise (n = 2) AEM : bonne ATG : IgA : bonne (n = 4) ou pas assez de donnée (n = 1) ATG IgG : bonne (n = 1) ou mauvaise (n = 1) ou pas assez de donnée (n = 2)
Données manquantes pour apprécier la performance dans le suivi de l'observance du RSG des actes ?	ARA, AGA IgA et IgG, AEM : non ATG IgA et IgG : oui
Place des actes dans la stratégie diagnostique	ARA : ne pas réaliser AGA IgA : ne pas réaliser (n = 2) ou si résultats ATG et EAM limites (n = 2) ou entre examen clinique et biopsie (n = 1) AGA IgG : ne pas réaliser (n = 1) ou si déficit en IgA (n = 2) ou entre examen clinique et biopsie (n = 1) ou si résultat ATG limite (n = 1) ou si déficit en IgA et parallèlement au ATG IgA (n = 1) AEM : entre examen clinique et biopsie (n = 4) ou en complément ATG (n = 4) ou IgG si déficit en IgA (n = 1) ATG IgA RH : en 1 ^{ère} intention (n = 3) ou entre clinique et biopsie (n = 3) ou après clinique (n = 1) ou pas en routine (n = 1) ATG IgG : si déficit en IgA (n = 5)

Tableau 29 (suite). Synthèse des réponses au questionnaire.

Questions	Réponses
Étape de la stratégie de suivi de l'observance du régime sans gluten	ARA : ne pas réaliser AGA IgA : ne pas réaliser (n = 2) ou entre clinique et biopsie (n = 1) AGA IgG : ne pas réaliser (n = 2) ou entre clinique et biopsie (n = 1) ou si déficit en IgA (n = 1) AEM : entre clinique et biopsie (n = 2) ou IgG si déficit en IgA (n = 1) ou avant toute biopsie (n = 1) ATG IgA RH : 1 ^{ère} intention (n = 1) ou parallèlement à l'examen clinique (n = 1) ou entre clinique et biopsie (n = 2) ATG IgG : ne pas réaliser (n = 1) ou si déficit en IgA (n = 1) ou entre clinique et biopsie (n = 1)
Impact prise en charge thérapeutique	ARA : non (n = 4) AGA IgA : oui (n = 1) ou non (n = 4) AGA IgG : oui (n = 1) ou non (n = 4) AEM : oui (n = 4) ou non (n = 3) ATG IgA RH : non (n = 4) ou oui (n = 4) ATG IgG : non (n = 3)
Formation	Ne nécessitent pas de formation complémentaire à l'internat qualifiant

ARA : Autoanticorps antitrécule ; AGA : Anticorps anti-gliadine ; AEM OS : Autoanticorps anticellules endomysiales sur coupe d'œsophage de singe, ATG RH : Autoanticorps anti-transglutaminase utilisant comme antigène la transglutaminase humaine recombinante ; n : nombre de réponses ; Ig : Immunoglobuline.

II.2. Réunion du groupe de travail

Les discussions ont porté sur les points suivants :

II.2.1. Indications

Pour le groupe de travail, au vu des données de la littérature, ces 4 actes sont à évaluer dans les indications : diagnostic de la MC, et suivi de l'observance du RSG suite au diagnostic de cette maladie.

II.2.2. Efficacité diagnostique

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.

Parmi les 4 actes évalués, bien qu'il s'agisse de comparaison indirecte, la recherche des AEM IgA et des ATG IgA présente les meilleures performances dans le diagnostic de la MC. Dans le cas particulier des patients déficitaires en IgA (2,5 % des patients atteints de MC), l'analyse de la littérature a permis d'identifier une seule série de cas étudiant la recherche d'ATG IgG, et aucune étude étudiant la recherche d'AEM IgG. La recherche des ATG IgG et des AEM IgG est donc basée sur l'avis d'expert.

Le groupe de travail a donc estimé que la recherche d'AEM IgA, IgG et ATG IgA, IgG a sa place dans la stratégie diagnostique de la MC.

La synthèse de la performance diagnostique de la recherche des AEM présentée dans le dossier, a porté sur deux techniques de recherche des AEM :

- AEM OS : détecté sur coupe d'œsophage de singe ;
- AEM CH : détecté sur coupe de cordon ombilical humain.

Le groupe de travail a précisé que les coupes de cordon ombilical humain ne sont pas commercialisées. En pratique courante, la recherche d'AEM est réalisée sur coupe d'œsophage de singe.

Cet acte doit être réalisé par un professionnel expérimenté en immunofluorescence indirecte, au risque d'obtenir des résultats « laboratoires dépendants. »

Le groupe de travail a fait remarquer que, contrairement à ce qui est inscrit à la NABM, la désignation de cet acte : « autoanticorps anticellules endomysiales » n'a pas de signification scientifique. La désignation « autoanticorps anti-endomysium » est à préférer.

La synthèse de la performance diagnostique de la recherche ATG présentée dans le dossier, a porté sur deux techniques de recherche des ATG :

- ATG C : dirigé contre une transglutaminase de cobaye ;
- ATG H : dirigé contre une transglutaminase humaine.

Le groupe de travail a rappelé que la recherche des ATG à partir d'une transglutaminase de cobaye n'est plus réalisée, ce au profit de la transglutaminase humaine.

Bien qu'il s'agisse de comparaison indirecte, la performance diagnostique des ARA est inférieure à celle des AEM et des ATG (sensibilité ARA < sensibilité AEM et ATG). Le groupe de travail a donc estimé que cet acte n'a pas d'intérêt dans le diagnostic de la MC. De plus, il n'est plus réalisé dans la pratique courante.

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

La discussion a ensuite porté sur l'intérêt de la recherche des AGA IgA et IgG dans le diagnostic de la MC. Le groupe de travail a estimé que cet acte n'a pas d'intérêt dans le diagnostic de la MC étant donné que :

- il existe des actes plus performants (spécificité AGA IgG et IgG < spécificité AEM et des ATG) (comparaison indirecte de données de la littérature) ;
- la performance diagnostique des kits disponibles dans le commerce est très variable d'un kit à l'autre. La recherche des AGA IgA et IgG est une source de faux positif et négatif, entraînant des erreurs de diagnostic.

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

Le groupe de travail s'est interrogé sur l'éventuel intérêt de la recherche des AGA IgA dans le diagnostic de la MC des enfants de moins de deux ans, par rapport à la recherche des AEM IgA. Le groupe a estimé que cette indication des AGA IgA n'est pas suffisamment et correctement documentée dans la littérature pour être retenue.

II.2.3. Place dans la stratégie diagnostique de la MC des actes de recherche des AEM (IgA et IgG) et ATG (IgA et IgG).

Le groupe de travail a replacé les actes de recherche des AEM (IgA et IgG) et ATG (IgA et IgG) dans la stratégie du diagnostic de la MC, chez les adultes et les enfants.

Deux catégories de patients suspectés de MC ont été identifiées :

- déficit en IgA inconnu au départ ou non déficients
- déficit en IgA est connu au départ

Patients, dont le déficit en IgA est inconnu au départ ou non déficients (cf. figure 1)

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

Le groupe de travail a indiqué qu'en cas de résultat négatif de recherche des ATG IgA, la suspicion de MC 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 ATG IgG ou AEM IgG est à réaliser en 2^{ème}

intention. Une série de cas prospective citée dans le dossier de synthèse rapporte une sensibilité de 100 %, et une spécificité de 61 % des ATG IgG dans cette indication (1). En revanche, l'analyse de la littérature n'a pas permis d'identifier d'articles rapportant les valeurs de sensibilité et de spécificité des AEM 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 complète³. 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 (ATG IgA et/ou AEM IgA). Le groupe de travail a estimé qu'en cas de MC débutante, les ATG IgA ou AEM IgA ne sont pas toujours présents. Un complément de recherche bibliographique va être effectué sur ce sujet⁴. 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 (cf. figure 2)

Le groupe de travail a estimé que la recherche des ATG IgG ou AEM IgG est à réaliser en première intention.

En cas de résultat négatif de recherche des ATG IgG ou AEM IgG, chez les adultes et les enfants, la suspicion de MC et la présence de gluten dans le régime alimentaire habituel du patient sont à réévaluer. Chez les enfants, il est possible de répéter la sérologie (ATG IgG ou AEM IgG).

II.2.4. Impact sur la prise en charge thérapeutique

Pour les deux catégories de patients cités ci-dessus, le groupe de travail a précisé qu'en cas de positivité de la recherche des ATG (IgA ou IgG) ou des AEM (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 (3,54)⁵.

Chez l'adulte, le résultat des biopsies est un prérequis indispensable à la mise en place du traitement à vie : le RSG. Chez les enfants, les biopsies sont réalisées sous anesthésie générale. Le groupe de travail a rapporté qu'au sein de la communauté médicale, la réalisation de biopsies de l'intestin grêle dans ce cas ne fait pas un consensus, en raison du risque encouru par les patients. Cependant, le groupe a précisé qu'un résultat positif de biopsie de l'intestin grêle est habituellement exigé pour une prise en charge du RSG par l'Assurance maladie.

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

II.2.5. Suivi de l'observance du RSG

Le groupe de travail a rappelé que le RSG permet :

- d'améliorer les signes cliniques de la MC ;
- d'éviter les complications de la MC.

Le groupe a précisé qu'après 6 et 12 mois de RSG, la disparition des autoanticorps qui étaient positifs au moment du diagnostic (ATG IgA ou IgG ou AEM IgA ou IgG) est

³ Le complément d'analyse de la littérature, réalisé après la réunion du groupe de travail, n'a pas permis d'identifier de nouvelles études.

⁴ Le complément d'analyse de la littérature, réalisé après la réunion du groupe de travail, n'a pas permis d'identifier de nouvelle étude.

⁵ Un membre du groupe de travail a souhaité ajouter après la réunion, que la recherche des AEM est à réaliser lorsque le résultat de la recherche des ATG est ambigu, car proche du seuil de positivité.

corrélée à l'observance du RSG, mais n'exclut pas d'écarts minimes au RSG. L'analyse de la littérature n'a pas permis d'identifier d'étude démontrant une corrélation entre la présence des AEM (OS) IgG ou des ATG IgA ou des ATG IgG et l'observance du RSG. Le groupe de travail, et en particulier les cliniciens, ont précisé que la réalisation du test après 6 et 12 mois de RSG permet d'encourager le patient dans son régime.

II.2.6. Place dans la stratégie de suivi de l'observance du RSG

Cette recherche est à réaliser après un interrogatoire alimentaire vérifiant l'observance du patient au RSG et après un examen clinique. En cas de non-observance, la recherche de l'autoanticorps n'est pas à réaliser. Un membre du GT a précisé que dans son expérience, 50 % des patients adultes ne suivent pas correctement le RSG. Le groupe de travail a rapporté qu'au sein de la communauté médicale, la réalisation de biopsies de l'intestin grêle après la sérologie ne fait pas de consensus.

II.2.7. Répétition de l'acte

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

II.2.8. Condition d'exécution

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

II.2.9. Formation nécessaire

Pour la réalisation de la recherche d'AEM, le professionnel doit être expérimenté en immunofluorescence indirecte.

II.2.10. Estimation de la population cible

Un membre du groupe de travail a rapporté que parmi les tests de recherche d'AEM ou d'ATG réalisés, moins de 10 % des patients testés se sont avérés atteints de MC.

II.2.11. Données complémentaires nécessaires

Des études de prévalence de la MC (formes silencieuses et asymptomatiques) en France et de prévalence du déficit en IgA chez les patients atteints de MC (probablement surestimé dans la littérature) sont nécessaires.

Figure 1 : Stratégie diagnostique chez les patients non déficients en IgA ou dont le déficit en IgA est inconnu au départ.

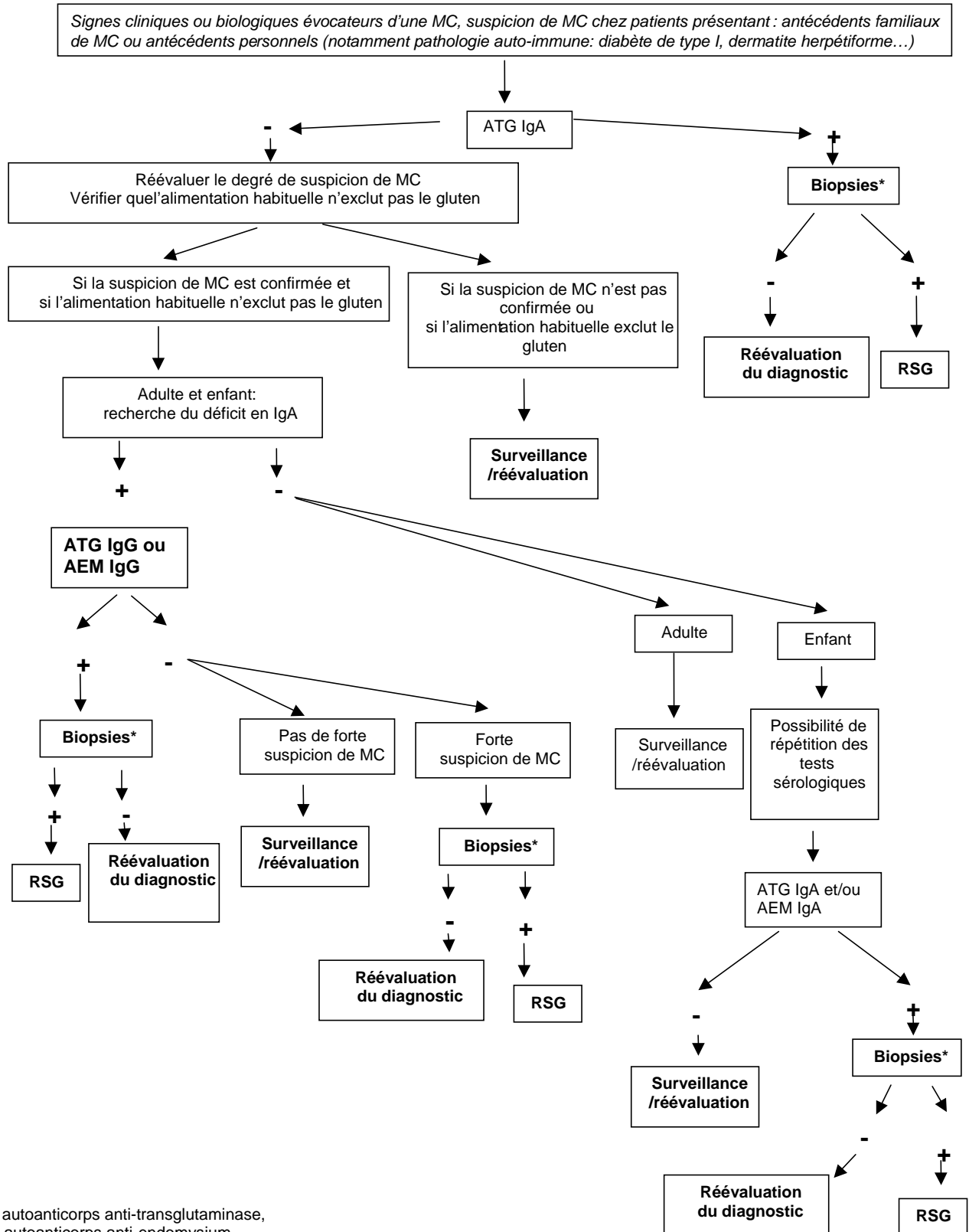
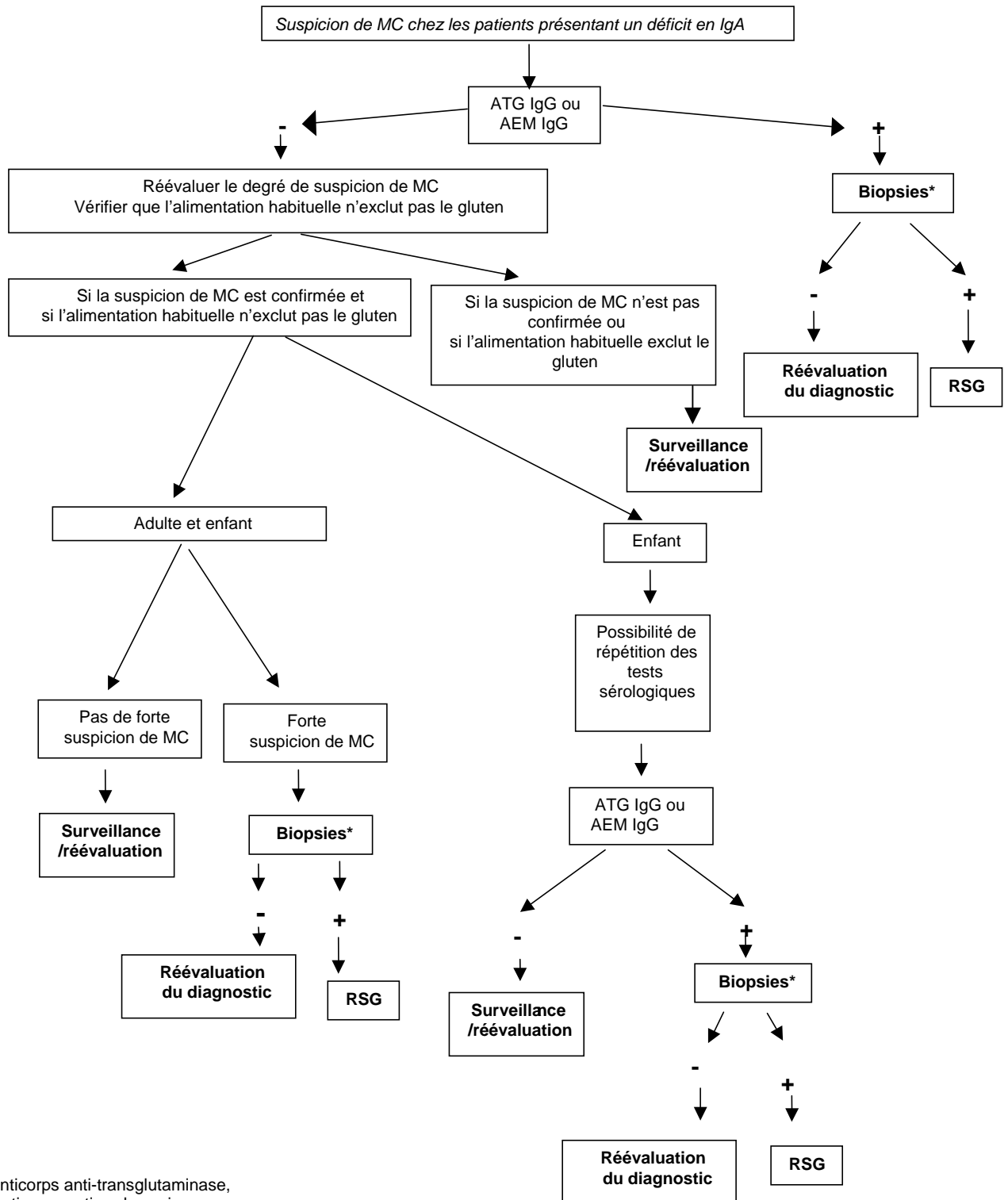


Figure 2 : Stratégie diagnostique chez les patients, dont le déficit en IgA est connu au départ.



ATG : autoanticorps anti-transglutaminase,
 AEM : autoanticorps anti-endomysium,
 MC : maladie cœliaque ; RSG : régime sans gluten.

III. ESTIMATION DE LA POPULATION CIBLE

L'absence de données de prévalence et d'incidence des formes symptomatique et asymptomatique de la MC rend difficile l'estimation de la population cible.

En Espagne, la prévalence des formes symptomatique et asymptomatique de la MC est estimée à 260/100 000 (5). En France en 2004, le nombre d'actes remboursés de recherche AEM par l'Assurance maladie est de 32 000.

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

Les actes de recherche des ATG IgG et AEMG IgG étant indiqués chez les patients suspectés de MC et déficitaires en IgA, la population cible de ces actes est moins importante que celle de l'acte de recherche des ATG IgA.

L'acte de recherche des AEM IgA étant indiqué en deuxième intention, chez les enfants suspectés de MC, la population cible de ces actes est moins importante que celle de l'acte de recherche des ATG IgA.

CONCLUSION

I. LES AUTOANTICORPS ANTI-RÉTICULINE

I.1. Intérêt diagnostique

La recherche des ARA est un acte moins efficace que la recherche des AEM et des ATG pour poser le diagnostic de la MC (sensibilité ARA < sensibilité AEM et ATG, comparaison indirecte de SC) (données de la littérature et avis du groupe de travail).

I.2. Intérêt en santé publique

Aucune donnée n'a été identifiée.

I.3. 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.

II. LES ANTICORPS ANTI-GLIADINE

II.1. Intérêt diagnostique

Les actes de recherche des AGA IgA et IgG sont moins efficaces que les actes de recherche des AEM et des ATG (spécificité AGA IgG et IgG < spécificité AEM et des ATG, comparaison indirecte de SC) pour poser le diagnostic de la MC (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 SC 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 AGA IgA et IgG dans la stratégie diagnostique de la MC.

II.2. Intérêt en santé publique

Aucune donnée n'a été identifiée.

II.3. Conclusion

Le SA est considéré insuffisant, car :

- la performance diagnostique est variable ; l'analyse de la littérature n'a pas permis d'identifier une technique de recherche des AGA 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 AGA IgA et IgG sont moins efficaces que les actes de recherche des AEM et des ATG pour poser le diagnostic de la MC ;

- deux recommandations préconisent formellement de ne pas rechercher les AGA IgA et IgG dans la stratégie diagnostique de la MC.

L'ASA est sans objet.

III. LES AUTOANTICORPS ANTI-ENDOMYSIUM

III.1. Les autoanticorps anti-endomysium de classe IgA

III.1.1. Intérêt diagnostique/suivi du régime sans gluten

La recherche des AEM IgA est un acte efficace pour poser le diagnostic de la MC (données de la littérature et avis du groupe de travail), et pour suivre l'observance du RSG (données de la littérature et avis du groupe de travail).

Place dans la stratégie diagnostique :

Cet acte est indiqué en 2^{ème} intention, après un premier test négatif pour la recherche des ATG IgA, chez les enfants suspectés de MC, 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 AEM 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 RSG :

Cet acte est à réaliser après 6 et 12 mois de RSG, chez les enfants qui étaient positifs pour la recherche d'AEM IgA au moment du diagnostic, après un examen clinique et après avoir vérifié l'observance du RSG par un interrogatoire.

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

III.1.2. Intérêt de santé publique

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

III.1.3. Conclusion

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

- il participe au diagnostic de la MC comme test de 2^{ème} intention ;
- la recherche d'AEM 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 RSG ;
- 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 MC.

III.2. Les autoanticorps anti-endomysium de classe IgG

III.2.1. Intérêt diagnostique/suivi du RSG

La recherche des AEM IgG est un acte efficace pour poser le diagnostic de la MC (avis du groupe de travail), et pour suivre l'observance du RSG 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 MC :
 - en 1^{ère} intention, chez les adultes et les enfants ;
- en 2^{ème} intention, chez les enfants suspectés de MC ayant une alimentation habituelle n'excluant pas le gluten, après un premier test négatif pour la recherche des ATG IgG ou AEM IgG ;
- a été prouvé après un résultat négatif pour la recherche des ATG IgA, en 2^{ème} intention, après avoir confirmé la suspicion de MC et que l'alimentation habituelle n'exclut pas le gluten.

Après une évaluation complète, un résultat négatif de recherche des AEM 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 RSG

Cet acte est à réaliser après 6 et 12 mois de RSG, chez les patients qui étaient positifs pour la recherche d'AEM IgG au moment du diagnostic, après un examen clinique et après avoir vérifié l'observance du RSG par un interrogatoire.

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

III.2.2. Intérêt de santé publique

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

III.2.3. Conclusion

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

- il participe au diagnostic de la MC comme test de 1^{ère} et de 2^{ème} intention ;
- il n'a pas été identifié d'étude démontrant l'efficacité de la recherche des AEM IgG dans le diagnostic de la MC de patients déficitaires en IgA ;
- il n'a pas été identifié d'étude démontrant l'efficacité de la recherche des AEM IgG dans le suivi de l'observance du RSG des patients déficitaires en IgA ;
- il existe une alternative (recherche d'ATG IgG).

IV. LES ANTICORPS ANTI-TRANSGLUTAMINASE

IV.1. Les anticorps anti-transglutaminase de classe IgA

IV.1.1. Intérêt diagnostique/suivi du RSG

La recherche des ATG IgA (antigène utilisé : transglutaminase humaine recombinante) est un acte efficace pour poser le diagnostic de la MC (données de la littérature et avis du groupe de travail), et pour suivre l'observance du RSG (avis du groupe de travail).

Place dans la stratégie diagnostique

Cet acte est indiqué :

- en 1^{ère} intention, chez les adultes et les enfants suspectés de MC ;
- en 2^{ème} intention, après un premier test négatif pour la recherche des ATG IgA, chez les enfants suspectés de MC, 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 ATG 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 RSG

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

IV.1.2. Intérêt de santé publique

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

IV.1.3. Conclusion

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

- il participe au diagnostic de la MC comme test de 1ère intention ;
- après une évaluation complète, un résultat négatif de recherche des ATG 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 RSG ;
- cependant, il n'existe pas d'étude démontrant une corrélation entre la présence des ATG IgA et l'observance du RSG.

IV.2. Les anticorps anti-transglutaminase de classe IgG

IV.2.1. Intérêt diagnostique/suivi du RSG

Chez les patients déficitaires en IgA, la recherche des ATG IgG est un acte efficace pour poser le diagnostic de la MC (données de la littérature et avis du groupe de travail), et pour suivre l'observance du RSG (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 MC ;
- en 1ère intention, chez les adultes et les enfants
- en 2ème intention, chez les enfants suspectés de MC ayant une alimentation habituelle n'excluant pas le gluten, après un premier test négatif pour la recherche des ATG IgG ou AEM IgG ;
- a été prouvé après un résultat négatif pour la recherche des ATG IgA, en 2ème intention, après avoir confirmé la suspicion de MC et que l'alimentation habituelle n'exclut pas le gluten.

Après une évaluation complète, un résultat négatif de recherche des ATG 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 RSG :

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

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

IV.2.2. Intérêt de santé publique

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

IV.2.3. Conclusion

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

- il participe au diagnostic de la MC comme test de 1ère (adultes et enfants) et de 2ème intention (enfants) ;
- après une évaluation complète, un résultat négatif de recherche des ATG 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 RSG ;
- cependant, il n'existe pas d'étude démontrant une corrélation entre la présence des ATG IgG et l'observance du RSG.

V. 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 étaient 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).

ANNEXES

I. MÉTHODE GÉNÉRALE D'ÉVALUATION DES ACTES PAR LE SERVICE ÉVALUATION DES ACTES PROFESSIONNELS

Selon l'article R. 162-52-1 du Code la sécurité sociale, l'avis de la Haute Autorité de santé (HAS) précise le service médical de l'acte. Ce service est évalué en fonction de :

- l'intérêt diagnostique ou thérapeutique de l'acte : basé notamment sur sa sécurité, son efficacité et sa place dans la stratégie thérapeutique ;
- l'intérêt de santé publique de l'acte : fonction notamment de son impact sur la morbi-mortalité liée à la pathologie traitée, sur la qualité de vie des patients, sur le système de soins, sur les politiques et les programmes de santé publique ; l'intérêt de santé publique est aussi fonction de la gravité de la pathologie traitée, et de la capacité de l'acte à répondre à un besoin non couvert.

La méthode proposée par la HAS pour rendre cet avis est basée sur :

- l'analyse des données identifiées dans la littérature et portant sur les critères cités ci-dessus ;
- l'avis sur ces mêmes critères émis par des professionnels réunis dans un groupe de travail.

I.1. Analyse des données identifiées dans la littérature

Une recherche documentaire est effectuée par interrogation systématique des bases de données bibliographiques médicales et scientifiques, sur une période adaptée à chaque thème. En fonction du thème traité, des bases de données spécifiques peuvent être consultées. Une étape commune à toutes les études consiste à rechercher systématiquement les recommandations pour la pratique clinique, conférences de consensus, revues systématiques, méta-analyses et autres travaux d'évaluation déjà publiés au plan national et international. Tous les sites Internet utiles (agences gouvernementales, organisations professionnelles, etc.) sont consultés. Les documents non accessibles par les circuits conventionnels de diffusion de l'information (littérature grise) sont recherchés par tous les moyens disponibles. Par ailleurs, les textes législatifs et réglementaires pouvant avoir un rapport avec le thème sont consultés. Les recherches initiales sont mises à jour jusqu'au terme du projet. L'examen des références citées dans les articles analysés, permet de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources d'information. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture peuvent transmettre des articles de leur propre fonds bibliographique. Les langues retenues sont le français et l'anglais. Le chapitre « Recherche documentaire » présente le détail des sources consultées, ainsi que la stratégie de recherche propre à chaque acte ou groupe d'actes.

Chaque article est analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature, afin d'apprécier sa qualité méthodologique, et de lui affecter un niveau de preuve scientifique de la classification suivante :

Niveau de preuve scientifique (niveau I à IV)

I	Essais comparatifs randomisés de forte puissance, méta-analyse, analyse de décision.
II	Essais comparatifs randomisés de faible puissance ou non randomisés, études de cohorte.
III	Études cas-témoins.
IV	Études rétrospectives, séries de cas, études épidémiologiques descriptives. Études comparatives avec des biais.

I.2. Position des professionnels réunis dans un groupe de travail

Les organisations professionnelles sont consultées pour connaître les travaux réalisés sur les actes, et pour proposer une liste d'experts de l'acte, de ses alternatives ou de la pathologie limitée, susceptibles de participer au groupe de travail. Ce dernier est composé d'une quinzaine de professionnels de différentes spécialités, de différents modes d'exercice (CHU ou CHG, spécialistes libéraux) et de différentes localisations géographiques. Ce groupe se réunit une fois. Un rapport présentant l'analyse de la littérature est envoyé aux membres du groupe de travail avant la réunion, avec un questionnaire pour recueillir leur opinion avant la réunion. Lors de la réunion, les membres du groupe de travail discutent, sur la base de leur expertise et de l'analyse de la littérature, des différents critères permettant de mesurer le service médical de l'acte (voir ci-dessus), et aboutissent, le cas échéant, à un consensus. Le compte-rendu de la réunion (discussion et avis final) est rédigé par la HAS, et envoyé aux membres du groupe de travail pour validation.

Un Chef de projet de la HAS coordonne l'ensemble du travail, et en assure l'encadrement méthodologique.

Au vu de l'analyse de la littérature et de l'avis des professionnels du groupe de travail, la HAS, après examen et validation du dossier par la Commission d'évaluation des actes professionnels, estime le service médical de l'acte, et émet un avis quant à l'inscription de cet acte à la liste des actes pris en charge par l'Assurance maladie.

Trois cas de figure sont possibles :

- le service médical est estimé suffisant, l'avis est favorable pour l'inscription ;
- le service médical est estimé insuffisant, l'avis est défavorable pour l'inscription ;
- le service médical n'a pas pu être estimé, l'acte est considéré en phase de recherche clinique.

En plus de l'estimation du service médical de l'acte, l'avis de la HAS précise également (article R. 162-52-1 du Code de la sécurité sociale) :

- l'indication de l'acte ;
- sa place dans la stratégie thérapeutique ou diagnostique ;
- l'amélioration du service médical de l'acte par rapport aux alternatives ;
- l'estimation du nombre de patients potentiellement bénéficiaires de l'acte ;
- l'appréciation des modalités de mise en œuvre, des exigences de qualité et de sécurité ;
- le caractère de gravité de la pathologie ;
- si nécessaire, l'objectif d'étude complémentaire pour mieux apprécier le service médical de l'acte.

II. MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL

Le groupe de travail s'est réuni le 6 septembre 2006. L'avis du groupe de travail présenté dans ce dossier a été validé par chacun de ses membres listés ci-dessous :

Dr Georges CHYDERIOTIS, Pharmacien biologiste, 69 - LYON.

Dr Pascal CRENN, Hépatogastro-entérologue, 92 - GARCHES.

Dr Sylvain DUBUCQUOI, Biologie médicale, 59 - LILLE.

Dr Nicole FABIEN, Biologie médicale, 69 - PIERRE-BÉNITE.

Dr Claire GUEDON, Gastro-entérologue, 76 - ROUEN.

Pr Alain LACHAUX, Pédiatre, 69 - LYON.

Dr Sébastien LEPERS, Biologiste, 59 - LILLE.

Pr Hugues ROUSSET, Interniste, 69 - PIERRE-BÉNITE.

III. ACTES EXAMINÉS AU COURS DE LA RÉUNION DU GROUPE DE TRAVAIL

- Code 1474 : Recherche d'autoanticorps anti-réticuline
- Code 1476 : Recherche d'anticorps anti-gliadine de classe IgA
- Code 1477 : Recherche d'anticorps anti-gliadine de classe IgG
- Code 1475 : Recherche d'autoanticorps anti-endomysium IgA
- Recherche d'autoanticorps anti-endomysium IgG
- Recherche d'autoanticorps anti-transglutaminase de classe IgA
- Recherche d'autoanticorps anti-transglutaminase de classe IgG

IV. DÉCLARATIONS D'INTÉRÊT

Un professionnel a déclaré avoir reçu un financement de frais de congrès par le laboratoire *Biorad*.

RÉFÉRENCES

Littérature analysée

1. Lenhardt A, Plebani A, Marchetti F, Gerarduzzi T, Not T, Meini A, *et al.* Role of human-tissue transglutaminase IgG and anti-gliadin IgG antibodies in the diagnosis of coeliac disease in patients with selective immunoglobulin A deficiency. *Dig Liver Dis* 2004 ; 36 (11) : 730-4.
2. André C. Anticorps anti-transglutaminase tissulaire. *Spectra biologie* 2001 ; 20 (115) : 39-43.
3. National Institutes of Health. NIH consensus statement on Celiac disease. *NIH Consens State Sci Statements* 2004 ; 21 (1) : 1-22.
4. Alaedini A, Green PH. Narrative review : celiac disease : understanding a complex autoimmune disorder. *Ann Intern Med* 2005 ; 142 (4) : 289-98.
5. Lepers S, Couignoux S, Colombel JF, Dubucquoi S. La maladie cœliaque de l'adulte : aspects nouveaux. *Rev Med Interne* 2004 ; 25 (1) : 22-34.
6. Cataldo F, Marino V, Ventura A, Bottaro G, Corazza GR. Prevalence and clinical features of selective immunoglobulin A deficiency in coeliac disease : an Italian multicentre study. *Italian Society of Paediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP) and "Club del Tenue" Working Groups on Coeliac Disease. Gut* 1998 ; 42 (3) : 362-5.
7. Sanchez-Albisua I, Wolf J, Neu A, Geiger H, Wascher I, Stern M. Coeliac disease in children with Type 1 diabetes mellitus : the effect of the gluten-free diet. *Diabet Med* 2005 ; 22 (8) : 1079-82.
8. Carbonel F. maladie cœliaque de l'adulte. *Encycl Méd Chir -traité de médecine Akos* 2002 ; 4-0500.
9. Cerf-Bensussan N, Jabri B. Coeliac disease : an autoimmune disorder induced by a dietary antigen. *La maladie cœliaque : une maladie auto-immune induite par un antigène alimentaire : L'immunologie en question. MS Médecine sciences* 2001 ; 17 (11) : 1129-38.
10. Cellier C, Grosdidier E. Maladie cœliaque de l'adulte : Malabsorptions intestinales. *La Revue du praticien Paris* 2001 ; 51 (9) : 959-63.
11. West J, Logan RF, Smith CJ, Hubbard RB, Card TR. Malignancy and mortality in people with coeliac disease : population based cohort study. *BMJ* 2004 ; 329 (7468) : 716-9.
12. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, *et al.* Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997 ; 3 (7) : 797-801.
13. Biagi F, Ellis HJ, Yiannakou JY, Brusco G, Swift GL, Smith PM, *et al.* Tissue transglutaminase antibodies in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 1999 ; 94 (8) : 2187-92.
14. Agency for Healthcare Research and Quality. Celiac disease. Rockville : AHRQ ; 2004.
15. Ghedira I, Sghiri R, Yacoubi MT, Korbi S, Jeddi M. Intérêt des anticorps anti-endomysium, anti-réticuline et anti-gliadine dans le diagnostic de la maladie cœliaque de l'adulte. *Ann Biol Clin (Paris)* 1999 ; 57 (6) : 717-9.
16. Lock RJ, Pitcher MC, Unsworth DJ. IgA anti-tissue transglutaminase as a diagnostic marker of gluten sensitive enteropathy. *J Clin Pathol* 1999 ; 52 (4) : 274-7.
17. Boige V, Bouhnik Y, Delchier JC, Jian R, Matuchansky C, Andre C. Anti-endomysium and anti-reticuline antibodies in adults with celiac disease followed-up in the Paris area. *Gastroenterol Clin Biol* 1996 ; 20 (11) : 931-7.
18. Ferreira M, Davies SL, Butler M, Scott D, Clark M, Kumar P. Endomysial antibody : is it the best screening test for coeliac disease? *Gut* 1992 ; 33 (12) : 1633-7.
19. Lerner A, Kumar V, Iancu TC. Immunological diagnosis of childhood coeliac disease : comparison between antigliadin, antireticulin and antiendomysial antibodies. *Clin Exp Immunol* 1994 ; 95 (1) : 78-82.
20. Ghedira I, Sghiri R, Ayadi A, Sfar MT, Harbi A, Essoussi AS, *et al.* Anticorps anti-endomysium, anti-réticuline et anti-gliadine, intérêt dans le diagnostic de la maladie cœliaque chez l'enfant. *Pathol Biol* 2001 ; 49 (1) : 47-52.

21. Iyngkaran N, Robinson MJ, Prathap K, Sumithran E, Yadav M. Cows' milk protein-sensitive enteropathy. Combined clinical and histological criteria for diagnosis. *Arch Dis Child* 1978 ; 53 (1) : 20-6.
22. Bardella MT, Trovato C, Cesana BM, Pagliari C, Gebbia C, Peracchi M. Serological markers for coeliac disease : is it time to change? *Dig Liver Dis* 2001 ; 33 (5) : 426-31.
23. Valdimarsson T, Franzen L, Grodzinsky E, Skogh T, Strom M. Is small bowel biopsy necessary in adults with suspected celiac disease and IgA anti-endomysium antibodies? 100 % positive predictive value for celiac disease in adults. *Dig Dis Sci* 1996 ; 41 (1) : 83-7.
24. Vogelsang H, Genser D, Wyatt J, Lochs H, Ferenci P, Granditsch G, *et al.* Screening for celiac disease : a prospective study on the value of noninvasive tests. *Am J Gastroenterol* 1995 ; 90 (3) : 394-8.
25. Gonczi J, Skerritt JH, Mitchell JD. A reliable screening test for coeliac disease : enzyme-linked immunosorbent assay to detect anti-gliadin antibodies in serum. *Aust N Z J Med* 1991 ; 21 (5) : 723-31.
26. Dahele A, Kingstone K, Bode J, Anderson D, Ghosh S. Anti-endomysial antibody negative celiac disease : does additional serological testing help? *Dig Dis Sci* 2001 ; 46 (1) : 214-21.
27. Laadhar L, Bouaziz N, Ben Ayed M, Chaabouni M, Boudawara T, Hachicha M, *et al.* Dosage des anticorps anti-transglutaminase dans le diagnostic de la maladie cœliaque de l'enfant : résultats d'une étude prospective sur cinq ans. *Ann Biol Clin* 2004 ; 62 (4) : 431-6.
28. Wolters V, Vooijs-Moulaert AF, Burger H, Brooimans R, De Schryver J, Rijkers G, *et al.* Human tissue transglutaminase enzyme linked immunosorbent assay outperforms both the guinea pig based tissue transglutaminase assay and anti-endomysium antibodies when screening for coeliac disease. *Eur J Pediatr* 2002 ; 161 (5) : 284-7.
29. Bahia M, Rabello A, Brasileiro FG, Penna FJ. Serum antigliadin antibody levels as a screening criterion before jejunal biopsy indication for celiac disease in a developing country. *Braz J Med Biol Res* 2001 ; 34 (11) : 1415-20.
30. Russo PA, Chartrand LJ, Seidman E. Comparative analysis of serologic screening tests for the initial diagnosis of celiac disease. *Pediatrics* 1999 ; 104 (1 Pt 1) : 75-8.
31. Chartrand LJ, Agulnik J, Vanounou T, Russo PA, Baehler P, Seidman EG. Effectiveness of antigliadin antibodies as a screening test for celiac disease in children. *CMAJ* 1997 ; 157 (5) : 527-33.
32. Lindquist BL, Rogozinski T, Moi H, Danielsson D, Olcen P. Endomysium and gliadin IgA antibodies in children with coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1994 ; 29 (5) : 452-6.
33. Meini A, Pillan NM, Villanacci V, Monafò V, Ugazio AG, Plebani A. Prevalence and diagnosis of celiac disease in IgA-deficient children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996 ; 77 (4) : 333-6.
34. Aleanzi M, Demonte AM, Esper C, Garcilazo S, Waggener M. Celiac disease : antibody recognition against native and selectively deamidated gliadin peptides. *Clin Chem* 2001 ; 47 (11) : 2023-8.
35. Carroccio A, Vitale G, Di Prima L, Chifari N, Napoli S, La Russa C, *et al.* Comparison of anti-transglutaminase ELISAs and an anti-endomysial antibody assay in the diagnosis of celiac disease : a prospective study. *Clin Chem* 2002 ; 48 (9) : 1546-50.
36. Ferguson A, Murray D. Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human jejunum. *Gut* 1971 ; 12 (12) : 988-94.
37. Marsh NM. Mucosal pathology in gluten sensitivity. In : *Coeliac Disease*. Oxford : Blackwell ; 1992. p. 136-91.
38. Alexander JO. Dermatitis herpetiformis. In : Rook A, ed. *Major problems in dermatology*. London : WB Saunders ; 1975. p. 236-80.
39. Volta U, Molinaro N, de Franceschi L, Fratangelo D, Bianchi FB. IgA anti-endomysial antibodies on human umbilical cord tissue for celiac disease screening. Save both money and monkeys. *Dig Dis Sci* 1995 ; 40 (9) : 1902-5.
40. Dahele AV, Aldhous MC, Humphreys K, Ghosh S. Serum IgA tissue transglutaminase antibodies in coeliac disease and other gastrointestinal diseases. *QJM* 2001 ; 94 (4) : 195-205.

41. Collin P, Kaukinen K, Vogelsang H, Korponay-Szabo I, Sommer R, Schreier E, *et al.* Antiendomysial and antihuman recombinant tissue transglutaminase antibodies in the diagnosis of coeliac disease : a biopsy-proven European multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005 ; 17 (1) : 85-91.
42. Kolho KL, Savilahti E. IgA endomysium antibodies on human umbilical cord : an excellent diagnostic tool for celiac disease in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997 ; 24 (5) : 563-7.
43. Iltanen S, Collin P, Korpela M, Holm K, Partanen J, Polvi A, *et al.* Celiac disease and markers of celiac disease latency in patients with primary Sjogren's syndrome. *Am J Gastroenterol* 1999 ; 94 (4) : 1042-6.
44. Roy-Choudhury D, Cooke WT, Tan DT, Banwell JG, Smits BJ. Jejunal biopsy : criteria and significance. *Scand J Gastroenterol* 1966 ; 1 (1) : 57-74.
45. Biagi F, Pezzimenti D, Campanella J, Vadacca GB, Corazza GR. Endomysial and tissue transglutaminase antibodies in coeliac sera : a comparison not influenced by previous serological testing. *Scand J Gastroenterol* 2001 ; 36 (9) : 955-8.
46. Bonamico M, Tiberti C, Picarelli A, Mariani P, Rossi D, Cipolletta E, *et al.* Radioimmunoassay to detect anti-transglutaminase autoantibodies is the most sensitive and specific screening method for celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2001 ; 96 (5) : 1536-40.
47. Chan AW, Butzner JD, McKenna R, Fritzier MJ. Tissue transglutaminase enzyme-linked immunosorbent assay as a screening test for celiac disease in pediatric patients. *Pediatrics* 2001 ; 107 (1) : E8.
48. Heil PM, Volc-Platzer B, Karlhofer F, Gebhart W, Huber WD, Benesch T, *et al.* Transglutaminases as diagnostically relevant autoantigens in patients with gluten sensitivity. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005 ; 3 (12) : 974-8.
49. Korponay-Szabo IR, Dahlbom I, Laurila K, Koskinen S, Woolley N, Partanen J, *et al.* Elevation of IgG antibodies against tissue transglutaminase as a diagnostic tool for coeliac disease in selective IgA deficiency. *Gut* 2003 ; 52 (11) : 1567-71.
50. Fotoulaki M, Nousia-Arvanitakis S, Augoustidou-Savvopoulou P, Kanakoudi-Tsakalides F, Zaramboukas T, Vlachonikolis J. Clinical application of immunological markers as monitoring tests in celiac disease. *Dig Dis Sci* 1999 ; 44 (10) : 2133-8.
51. Pacht A, Sinai N, Hornstein L, Kumar V, Ish-Shalom N, Lerner A. The diagnostic reliability of anti-endomysial antibody in celiac disease : the north Israel experience. *Isr J Med Sci* 1995 ; 31 (4) : 218-20.
52. Bartholomeusz RC, Labrooy JT, Davidson GP, Hetzel P, Johnson RB, Shearman DJ. Polymeric IgA antibody to gliadin in the serum of patients with coeliac disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1990 ; 5 (6) : 675-81.
53. Vahedi K, Mascart F, Mary JY, Laberrenne JE, Bouhnik Y, Morin MC, *et al.* Reliability of anti-transglutaminase antibodies as predictors of gluten-free diet compliance in adult celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2003 ; 98 (5) : 1079-87.
54. North American Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children : recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005 ; 40 (1) : 1-19.
55. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Arrêté du 26 novembre 1999 relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale. *JO* 1999 ; (287).

Nomenclatures françaises et étrangères

American Medical Association. Current Procedural Terminology 2005 (CPT 2005). Chicago (IL) : AMA ; 2005.

Australian government. Department of Health and Ageing. Medicare Benefits Schedule. 1 January 2006. <http://www9.health.gov.au/mbs/> [consulté le 28-02-2006].

Caisse Nationale de l'Assurance Maladie. Classification Commune des Actes Médicaux. Version 2. Mise à jour 28/07/2005 http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/ccam/ind_ex_presentation.php?p_site = AMELI [consulté le 28-02-2006].

Caisse Nationale de l'Assurance Maladie. Table Nationale de Biologie. Mise à jour du 01/02/2006 http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/nabm/ind_ex_presentation.php?p_site = AMELI [consulté le 28-02-2006].

Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité. Nomenclature des prestations de santé. Mise à jour du 10/11/2005. <http://inami.fgov.be/care/fr/nomenclature/nomenclature-texte.htm> [consulté le 28-02-2006].

Régie de l'assurance maladie du Québec. Manuel des médecins omnipraticiens. Mise à jour 52. Décembre 2005. http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/manuels/100/000_complet_acte_omni.pdf [consulté le 28-02-2006].

Régie de l'assurance maladie du Québec. Manuel des médecins spécialistes. Mise à jour 62. Mars 2005. http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/manuels/150/maj/maj62_acte_spec.pdf [consulté le 28-02-2006].

Union des Caisses Nationales de Sécurité Sociale. Nomenclature enrichie à l'usage des praticiens conseils. Paris : UCANSS ; 2000.

Union des Caisses Nationales de Sécurité Sociale. Nomenclature générale des actes professionnels des médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes et auxiliaires médicaux. Nomenclature des actes de biologie médicale. Paris : UCANSS ; 2005.

AVIS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Libellé transmis pour évaluation : Titrage des autoanticorps anti-réticuline

Classement NABM : chapitre 7-03 Auto-immunité *Code :* 1474

Date de l'avis : 31 Janvier 2007

Le **service attendu** de la recherche des autoanticorps anti-réticuline, dans le diagnostic de la maladie cœliaque et le suivi de l'observance du régime sans gluten, est considéré **insuffisant**, car :

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

Par conséquent, **l'avis de la HAS** sur l'inscription de l'acte à la liste des actes prévue à l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale **est défavorable**.

L'ASA est sans objet.

AVIS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Libellé transmis pour évaluation :

Titrage des autoanticorps anti-gliadine et
détermination des isotypes IgA

Classement NABM : chapitre 7-03 Auto-immunité *Code :* 1476

Date de l'avis : 31 Janvier 2007

Le **service attendu** de la recherche des anticorps anti-gliadine de classe IgA, dans le diagnostic de la maladie cœliaque et le suivi de l'observance du régime sans gluten, 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 de classe IgA 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 de classe IgA sont moins efficaces que les actes de recherche des autoanticorps anti-endomysium et anti-transglutaminase pour poser le diagnostic de la maladie cœliaque ;
- deux recommandations préconisent formellement de ne pas rechercher les anticorps anti-gliadine de classe IgA dans la stratégie diagnostique de la maladie cœliaque.

Par conséquent, **l'avis de la HAS** sur l'inscription de l'acte à la liste des actes prévue à l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale **est défavorable**.

L'ASA est sans objet.

Avant que la désinscription ne soit effectuée, une action de communication doit être entreprise auprès des sociétés savantes, des professionnels de santé (prescripteurs et biologistes, caisses d'Assurance maladie), des patients, des fournisseurs de réactifs, afin d'expliquer l'évolution du panier de soins (remplacement d'un test par un autre présentant des performances diagnostiques meilleures).

AVIS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Libellé transmis pour évaluation :

Titrage des autoanticorps anti-gliadine et
détermination des isotopes IgG

Classement NABM : chapitre 7-03 Auto-immunité *Code :* 1477

Date de l'avis : 31 Janvier 2007

Le **service attendu** de la recherche des anticorps anti-gliadine de classe IgG, dans le diagnostic de la maladie cœliaque et le suivi de l'observance du régime sans gluten, est considéré **insuffisant**, car :

- la performance diagnostique est variable ; l'analyse de la littérature n'a pas permis d'identifier une technique de recherche des anticorps anti-gliadine de classe IgG 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 de classe IgG sont moins efficaces que les actes de recherche des autoanticorps anti-endomysium et anti-transglutaminase pour poser le diagnostic de la maladie cœliaque ;
- deux recommandations préconisent formellement de ne pas rechercher les anticorps anti-gliadine de classe IgG dans la stratégie diagnostique de la maladie cœliaque.

Par conséquent, **l'avis de la HAS** sur l'inscription de l'acte à la liste des actes prévue à l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale **est défavorable**.

L'ASA est sans objet.

Avant que la désinscription ne soit effectuée, une action de communication doit être entreprise auprès des sociétés savantes, des professionnels de santé (prescripteurs et biologistes, caisses d'Assurance maladie), des patients, des fournisseurs de réactifs, afin d'expliquer l'évolution du panier de soins (remplacement d'un test par un autre présentant des performances diagnostiques meilleures).

AVIS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Libellé transmis pour évaluation :
Libellé proposé par la HAS :

Titrage des autoanticorps anticellules endomysiales
Recherche d'autoanticorps anti-endomysium de
classe IgA

Classement NABM : chapitre 7-03 Auto-immunité *Code :* 1475

Date de l'avis : 31 Janvier 2007

Le **service attendu** de la recherche des autoanticorps anti-endomysium de classe IgA, dans le diagnostic de la maladie cœliaque et le suivi de l'observance du régime sans gluten, est considéré **suffisant**. Par conséquent, l'**avis de la HAS** sur l'inscription de l'acte à la liste des actes prévue à l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale est **favorable** avec les précisions suivantes :

1. Indications principales

Diagnostic de la maladie cœliaque et suivi de l'observance du régime sans gluten.

2. Gravité de la pathologie

La maladie cœliaque est une pathologie chronique.

3. Caractère préventif, curatif ou symptomatique de la technique

Il s'agit d'un acte diagnostique.

4. Place dans la stratégie diagnostique et du suivi de l'observance du régime sans gluten

Cet acte est indiqué en 2^{ème} intention, après un premier test négatif pour la recherche des autoanticorps 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.

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

5. Amélioration du service attendu

L'ASA est modérée (III).

6. Population cible

Entre 32 000 et 156 000.

7. Modalités de mise en œuvre

Sans objet.

8. Exigences de qualité et de sécurité

La réalisation de ces actes doit se faire conformément au guide de bonne exécution des analyses. Le professionnel doit être expérimenté en immunofluorescence indirecte.

9. Objectifs des études complémentaires et recueils correspondants d'informations

Étude de la prévalence des formes asymptomatique et symptomatique de la maladie cœliaque et de prévalence du déficit en IgA, chez les patients atteints de maladie cœliaque en France.

Étude évaluant, chez les enfants, l'intérêt de la répétition d'un test sérologique en cas d'un premier test négatif.

10. Réalisation de l'acte soumis à l'accord préalable du service médical en application des dispositions prévues par l'art. L. 315-2.

La HAS ne se prononce pas sur ce point pour cet acte.

11. Motif de proposition de modification de libellé

La désignation « autoanticorps anti-endomysium » est à préférer à la désignation de la NABM « autoanticorps anticellules endomysiales » pour être homogène avec les autres libellés.

AVIS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Libellé transmis pour évaluation :

Titrage des autoanticorps anticellules endomysiales

Libellé proposé par la HAS :

Recherche d'autoanticorps anti-endomysium de classe IgG

Classement NABM : chapitre 7-03 Auto-immunité *Code :* 1475

Date de l'avis : 31 Janvier 2007

Le **service attendu** de la recherche des autoanticorps anti-endomysium de classe IgG, dans le diagnostic de la maladie cœliaque et le suivi de l'observance du régime sans gluten, est considéré **suffisant**.

Par conséquent, l'**avis de la HAS** sur l'inscription de l'acte à la liste des actes prévue à l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale est **favorable** avec les précisions suivantes :

1. Indications principales

Diagnostic de la maladie cœliaque et suivi de l'observance du régime sans gluten.

2. Gravité de la pathologie

La maladie cœliaque est une pathologie chronique.

3. Caractère préventif, curatif ou symptomatique de la technique

Il s'agit d'un acte diagnostique.

4. Place dans la stratégie diagnostique et du suivi de l'observance du régime sans gluten

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^{ère} intention, chez les adultes et les enfants ;
 - en 2^{ème} 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 autoanticorps anti-transglutaminase IgG ou autoanticorps anti-endomysium IgG ;
- a été prouvé après un résultat négatif pour la recherche des autoanticorps anti-transglutaminase IgA, en 2^{ème} intention, après avoir confirmé la suspicion de maladie cœliaque et que l'alimentation habituelle n'exclut pas le 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'autoanticorps anti-endomysium IgG au moment du diagnostic, après un examen clinique et après avoir vérifié l'observance du régime sans gluten par un interrogatoire.

5. Amélioration du service attendu

L'ASA est modérée (III).

6. Population cible

Entre 32 000 et 156 000.

7. Modalités de mise en œuvre

Sans objet.

8. Exigences de qualité et de sécurité

La réalisation de ces actes doit se faire conformément au guide de bonne exécution des analyses. Le professionnel doit être expérimenté en immunofluorescence indirecte.

9. Objectifs des études complémentaires et recueils correspondants d'informations

Étude de la prévalence des formes asymptomatique et symptomatique de la maladie cœliaque et de prévalence du déficit en IgA, chez les patients atteints de maladie cœliaque en France.

Étude d'efficacité de la recherche des autoanticorps anti-endomysium IgG dans le diagnostic de la maladie cœliaque, et le suivi de l'observance du régime sans gluten de patients déficitaires en IgA.

10. Réalisation de l'acte soumis à l'accord préalable du service médical en application des dispositions prévues par l'art. L. 315-2.

La HAS ne se prononce pas sur ce point pour cet acte.

11. Motif de proposition de modification de libellé

La désignation « autoanticorps anti-endomysium » est à préférer à la désignation de la NABM « autoanticorps anticellules endomysiales » pour être homogène avec les autres libellés.

AVIS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Libellé transmis pour évaluation : Recherche d'autoanticorps anti-transglutaminase de classe IgA

Classement NABM : non classé *Code :* non codé

Date de l'avis : 31 Janvier 2007

Le **service attendu** de la recherche des autoanticorps anti-transglutaminase de classe IgA, dans le diagnostic de la maladie cœliaque et le suivi de l'observance du régime sans gluten, est considéré **suffisant**. Par conséquent, l'**avis de la HAS** sur l'inscription de l'acte à la liste des actes prévue à l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale est **favorable** avec les précisions suivantes :

1. Indications principales

Diagnostic de la maladie cœliaque et suivi de l'observance du régime sans gluten.

2. Gravité de la pathologie

La maladie cœliaque est une pathologie chronique

3. Caractère préventif, curatif ou symptomatique de la technique

Il s'agit d'un acte diagnostic.

4. Place dans la stratégie diagnostique et du suivi de l'observance du régime sans gluten

Cet acte est indiqué :

- en 1^{ère} intention, chez les adultes et les enfants suspectés de maladie cœliaque ;
- en 2^{ème} intention, après un premier test négatif pour la recherche des autoanticorps 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.

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

5. Amélioration du service attendu

L'ASA est importante (II).

6. Population cible

Entre 32 000 et 156 000.

7. Modalités de mise en œuvre

Sans objet.

8. Exigences de qualité et de sécurité

La réalisation de ces actes doit se faire conformément au guide de bonne exécution des analyses. L'antigène utilisé doit être une transglutaminase humaine recombinante.

9. Objectifs des études complémentaires et recueils correspondants d'informations

Étude de la prévalence des formes asymptomatique et symptomatique de la maladie cœliaque et de prévalence du déficit en IgA, chez les patients atteints de maladie cœliaque en France.

Étude de corrélation entre la présence des autoanticorps anti-transglutaminase IgA (transglutaminase humaine), et l'observance du régime sans gluten.

10. Réalisation de l'acte soumis à l'accord préalable du service médical en application des dispositions prévues par l'art. L. 315-2.

La HAS ne se prononce pas sur ce point pour cet acte.

11. Remarque

Sans objet.

AVIS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Libellé transmis pour évaluation : Recherche d'autoanticorps anti-transglutaminase de classe IgG

Classement NABM : non classé *Code :* non codé

Date de l'avis : 31 Janvier 2007

Le **service attendu** de la recherche des autoanticorps anti-transglutaminase de classe IgG, dans le diagnostic de la maladie cœliaque et le suivi de l'observance du régime sans gluten, est considéré **suffisant**. Par conséquent, l'**avis de la HAS** sur l'inscription de l'acte à la liste des actes prévue à l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale est **favorable** avec les précisions suivantes :

1. Indications principales

Diagnostic de la maladie cœliaque et suivi de l'observance du régime sans gluten.

2. Gravité de la pathologie

La maladie cœliaque est une pathologie chronique.

3. Caractère préventif, curatif ou symptomatique de la technique

Il s'agit d'un acte diagnostic.

4. Place dans la stratégie diagnostique et du suivi de l'observance du régime sans gluten

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^{ère} intention, chez les adultes et les enfants ;
 - en 2^{ème} intention, chez les enfants suspectés de cœliaque, et ayant une alimentation habituelle n'excluant pas le gluten, après un premier test négatif pour la recherche des autoanticorps transglutaminase IgG ou autoanticorps anti-endomysium IgG ;
- a été prouvé après un résultat négatif pour la recherche des autoanticorps transglutaminase IgA, en 2^{ème} intention, après avoir confirmé la suspicion de maladie cœliaque, et que l'alimentation habituelle n'exclut pas le 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'autoanticorps anti-transglutaminase IgG au moment du diagnostic, après un examen clinique et après avoir vérifié l'observance du régime sans gluten.

5. Amélioration du service attendu

L'ASA est importante (II).

6. Population cible

Entre 32 000 et 156 000.

7. Modalités de mise en œuvre

Sans objet.

8. Exigences de qualité et de sécurité

La réalisation de ces actes doit se faire conformément au guide de bonne exécution des analyses. L'antigène utilisé doit être une transglutaminase humaine recombinante.

9. Objectifs des études complémentaires et recueils correspondants d'informations

Étude de la prévalence des formes asymptomatique et symptomatique de la maladie cœliaque et de prévalence du déficit en IgA, chez les patients atteints de maladie cœliaque en France.

Étude de corrélation entre la présence des autoanticorps anti-transglutaminase IgG (transglutaminase humaine) et l'observance du régime sans gluten.

10. Réalisation de l'acte soumis à l'accord préalable du service médical en application des dispositions prévues par l'art. L. 315-2.

La HAS ne se prononce pas sur ce point pour cet acte.

11. Remarque

Sans objet.