

# Le point sur la sérologie de la maladie cœliaque

O. FARCHI<sup>1</sup>, S. ROGEAU<sup>1</sup>, A.-S. DELEPLANCQUE<sup>1</sup>,  
M. LABALETTE<sup>1,2</sup>, S. DUBUCQUOI<sup>1,2</sup>

## RÉSUMÉ

Du fait de la prévalence importante de la maladie cœliaque et des complications qui lui sont associées en l'absence d'une prise en charge médicale appropriée, il est indispensable au clinicien de disposer d'outils fiables de diagnostic et de suivi de la pathologie. Dans ces deux domaines, la place de la sérologie ne cesse de croître. Ces dernières décennies ont ainsi vu apparaître plusieurs générations de tests dont les sensibilités et spécificités se sont accrues. Le plus performant est celui détectant les anticorps anti-endomysium d'isotype IgA. Toutefois, la recherche d'anticorps anti-transglutaminase d'isotype IgA, d'exécution technique plus aisée, est réalisée en première intention. Enfin, il apparaît aujourd'hui possible, sous certaines conditions, de s'affranchir de la biopsie duodénale pour poser le diagnostic de maladie cœliaque grâce à l'apport de la sérologie. Figurant dans les recommandations pédiatriques européennes, cette pratique pourrait, à terme, être validée également chez l'adulte.

**MOTS-CLÉS :** maladie cœliaque, sérologie, stratégie diagnostique, biopsie, performances analytiques.

## I. - INTRODUCTION

La maladie cœliaque est une entéropathie associée à l'ingestion de gluten, fraction protéique contenue dans certaines céréales (blé, seigle et orge), survenant chez des sujets génétiquement prédisposés (1). Sa prévalence dans la population générale d'Europe et d'Afrique du Nord est globalement de l'ordre de 1 % (2), avec cependant une grande disparité d'un pays à l'autre : ainsi en Tunisie, elle est vingt fois plus faible qu'en Algérie (respectivement 0,28 % et 5,6 %) (3, 4). En outre, la prévalence de la maladie est plus élevée et peut atteindre, selon les études, 5 % (5) voire 10 à 20 % (6) chez les sujets apparentés aux malades (premier ou deuxième degré) ou chez ceux atteints notamment de syndrome de Down ou de Turner (7) ou de diabète de type 1 (8). Elle peut être observée aussi bien dans la petite enfance que chez l'adulte (9), et est deux à trois fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme (10).

## II. - CLINIQUE

Classiquement, les manifestations d'ordre digestif prédominent avec des symptômes à type de diarrhées, douleurs abdominales et ballonnements. Une anorexie, des vomissements, une perte de poids, une constipation peuvent s'observer, mais plus rarement. Le clinicien pourra également noter des manifestations extra-intestinales, résultant en partie de la malabsorption intestinale induite par la maladie, telles qu'une anémie ferriprive, une cassure de la courbe staturo-pondérale chez l'enfant, des symptômes neurologiques et une dermatite herpétiforme (11).

<sup>1</sup> CHRU Lille, Centre de Biologie-Pathologie-Génétique, Institut d'Immunologie.

<sup>2</sup> LIRIC-UMR 995 EA 2686, Université Lille Nord de France.

Sans l'instauration d'un régime strict sans gluten, seul traitement efficace à l'heure actuelle, l'évolution de la maladie cœliaque pourra être marquée par l'apparition de complications : celles-ci pourront être liées aux carences, avec une prévalence accrue notamment d'ostéoporose (12) ou, plus rarement, conduire au développement de cancers ORL et de lymphomes digestifs (13). La diversité des manifestations cliniques et le fait que certains patients demeurent paucisymptomatiques, voire asymptomatiques malgré l'atteinte de la muqueuse intestinale, rendent le diagnostic parfois difficile et conduisent à une sous-évaluation importante de la prévalence de la maladie. Pour cette raison, le concept d'« iceberg cœliaque » a été proposé (14), la partie majoritaire, immergée, étant constituée des patients pour lesquels le diagnostic de la maladie n'a pas été encore établi, le retard diagnostique étant estimé à près de 11 ans (15).

### III. - PHYSIOPATHOLOGIE

Les mécanismes physiopathologiques, sous-tendant l'apparition de la maladie cœliaque, sont complexes et multifactoriels : il faut ainsi distinguer une composante environnementale (intensité de l'exposition alimentaire au gluten, infections virales,...), et une composante génétique. Il est aujourd'hui acquis que la maladie résulte d'un mécanisme immun mettant en jeu non seulement des lymphocytes T réactifs vis-à-vis du gluten mais aussi des antigènes du « soi ». Des peptides présents dans le gluten (la gliadine notamment) sont présentés, via les molécules HLA-DQ2 et DQ8, aux lymphocytes ; cette présentation est précédée d'une étape de déamidation par la transglutaminase tissulaire de type II permettant la liaison des peptides aux molécules HLA-DQ2 et DQ8, et la formation de complexes antigéniques stables, facilitant la sensibilisation du système immunitaire. Les lésions histologiques observées, lors de l'examen des biopsies duodénales, consistent en une atrophie des villosités intestinales, partielle ou totale, et en une hyperplasie des cryptes intestinales. S'y associent la présence de lymphocytes TCD4<sup>+</sup> spécifiques du gluten, capables de produire l'interféron  $\gamma$ , des lymphocytes B à l'origine de la production d'anticorps, mais également des lymphocytes intra-épithéliaux cytotoxiques TCD8<sup>+</sup> induisant la destruction des cellules épithéliales.

Si le rôle joué par les gènes du système HLA est essentiel, il ne représente pour autant, d'après les études pangénomiques « GWAS » (*Genome-Wide Association Studies*) (16), que 35 % de la part de variabilité génétique observée dans la maladie cœliaque. Ces études ont permis le repérage de 64 autres gènes candidats reliés, pour une part importante d'entre eux, à la régulation du système immunitaire. Ces facteurs de prédisposition peuvent être partagés avec d'autres pathologies auto-immunes ou inflammatoires. Enfin, des travaux récents ont suggéré le rôle déclencheur potentiel de l'infection digestive par *Candida albicans*, via un mécanisme de réactivité croisée entre la gliadine et le peptide Hwp1 de cette levure, exprimé au cours de la phase de virulence du microorganisme (17).

L'intrication des différents facteurs génétiques et environnementaux (16) pourrait permettre d'expliquer la coexistence de différentes formes cliniques de la pathologie, plus ou moins complètes selon les individus.

### IV. - SÉROLOGIE CŒLIAQUE : LES DIFFÉRENTS TESTS DISPONIBLES

La maladie cœliaque est associée, dans la plupart des cas, à la présence d'anticorps d'isotypes IgA ou IgG, dont la détection a pris une importance croissante en pratique clinique ces dernières décennies. Dans un contexte de suspicion clinique de la maladie, la détection des anticorps anti-transglutaminase tissulaire d'isotype IgA (IgA-TTG) est la plus couramment réalisée depuis près de 20 ans. Le test recourt aujourd'hui à la transglutaminase tissulaire recombinante humaine ou purifiée à partir de globules rouges humains, dont les performances diagnostiques sont supérieures à celles de la transglutaminase originaire du cobaye utilisée dans les premières générations de tests (18). Ce sérodiagnostic est automatisable et peut être déterminé par ELISA, fluorimétrie en flux ou chimiluminescence. Outre sa disponibilité, son coût modéré et sa relative facilité d'exécution, il présente de bonnes performances diagnostiques : sa sensibilité et sa spécificité sont respectivement estimées à 93 % et 98 % (18). Certains auteurs ont toutefois constaté que sa sensibilité pourrait être plus faible que celle rapportée (19). Enfin, il convient de souligner que l'intensité des lésions tissulaires est corrélée aux taux d'IgA-TTG (20).

Les anticorps anti-endomysium d'isotype IgA (EMA) sont décelés depuis 1983 par immunofluorescence indirecte et deux matrices sont employées pour leur détection : l'œsophage de singe et, de façon anecdotique, le cordon ombilical humain. La recherche d'anti-EMA sur œsophage de singe serait plus sensible et celle sur ombilic humain plus spécifique (18). De façon globale, ce test offre de très bonnes sensibilité et spécificité, respectivement de l'ordre de 94 % et 98 % (21), proches de celles observées pour le test détectant les IgA-TTG. La recherche d'anti-EMA semble toutefois moins sujette aux interférences et pourra à ce titre faire office d'appoint diagnostique en cas de difficulté d'interprétation des IgA-TTG. Cependant, elle est techniquement plus complexe, requiert des substrats difficiles à obtenir et son analyse dépend de l'opérateur.

La dernière génération de tests sérologiques cible les anticorps anti-gliadine déamidée (anti-DGP), les tests antérieurs recherchant les anticorps dirigés contre la gliadine native étant aujourd'hui obsolètes en raison d'une sensibilité et d'une spécificité médiocres (19). Ces dernières sont maintenant meilleures (respectivement 87,8 % et 94,1 % pour l'isotype IgA), mais restent légèrement inférieures à celles observées pour les tests décelant les IgA-TTG (22). Toutefois, une décroissance plus lente des taux d'IgA-DGP que d'IgA-TTG chez les patients suivant un régime sans gluten a été rapportée par Rashtak *et al.* (19),

qui ont ainsi proposé cet outil à visée diagnostique pour des malades ayant déjà démarré ce régime, de façon anticipée et inappropriée. Toutefois, ces données n'ont pas été confirmées dans notre pratique courante.

La recherche d'IgG anti-DGP, comparée à celle d'IgA anti-DGP présente une sensibilité plus faible, hormis chez l'enfant de moins de deux ans (23). Les taux d'IgG semblent néanmoins bien corrélés aux lésions intestinales (24) et ce sérodiagnostic serait plus efficace que les autres pour identifier les malades non répondeurs au régime sans gluten (sensibilité et spécificité évaluées respectivement à 87 % et 89 %) (25), sous réserve d'une confirmation sur un plus grand nombre de sujets.

Enfin, la recherche d'anticorps anti-réticuline d'isotype IgA par immunofluorescence indirecte sur rein-estomac-foie de rat, présente des performances diagnostiques très en retrait des tests décrits ci-dessus, notamment en termes de sensibilité, et ne doit plus être réalisée. Leur découverte fortuite lors d'explorations effectuées dans un autre cadre (hépatopathies auto-immunes notamment) devrait cependant conduire à la réalisation d'une sérologie cœliaque conventionnelle.

## V. - DIFFICULTÉS D'INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS DES TESTS SÉROLOGIQUES

Le premier écueil dans l'interprétation de ces résultats est l'absence de standardisation des méthodes. Selon la technique mise en œuvre (ELISA, fluorimétrie en flux, ...) et le coffret de réactifs utilisé, les performances analytiques varient d'un laboratoire à l'autre. Ainsi, il est souhaitable que chaque laboratoire porte un regard critique sur les seuils proposés par les fournisseurs de réactifs, pour affiner l'interprétation des résultats d'analyses et envisager des explorations complémentaires.

Par ailleurs, la cinétique de disparition des anticorps après instauration d'un régime sans gluten chez un malade peut varier d'une trousse de réactifs pour diagnostic à l'autre, pour un même patient et un même paramètre étudié, IgA comme IgG. On incitera donc les patients à réaliser leur suivi biologique dans le même laboratoire de biologie médicale.

Notre évaluation comparée de coffrets, menée sur une population de malades ayant un régime sans gluten, nous a apporté les éléments suivants : pour la recherche d'anticorps anti-EMA, nous n'avons pas mis en évidence de discordances majeures entre les résultats fournis par les différents réactifs commerciaux. En revanche, nous avons constaté une décroissance plus rapide des taux d'IgA et IgG anti-TTG et anti-DGP lors de l'utilisation de coffrets mettant en jeu une révélation immuno-enzymatique plutôt que fluorimétrique ou chimiluminescente : ce sont des informations d'intérêt pour le suivi d'un régime par un patient.

Se pose enfin la question de l'interprétation des résultats quantitatifs d'IgA-TTG : si ce test montre une excel-

lente spécificité pour des taux élevés (26), l'observation de taux faibles ou modérément élevés peut être la résultante de certaines interférences associées notamment à une augmentation des titres sériques d'IgA (27). En présence d'un taux faible d'IgA-TTG, une recherche d'anticorps anti-EMA est opportune comme test de confirmation (28).

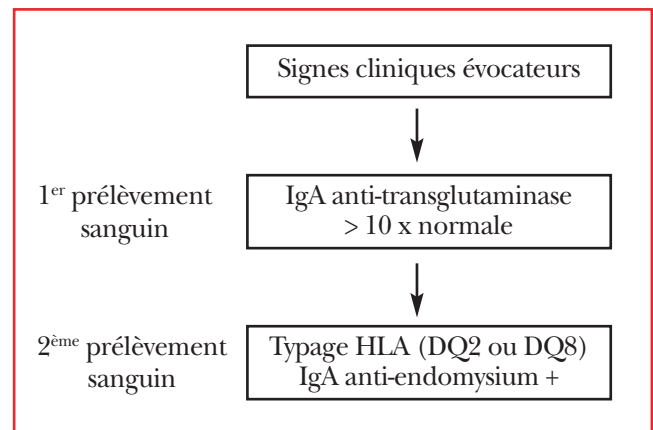
## VI. - PLACE DE LA SÉROLOGIE DANS LE DIAGNOSTIC ET LE SUIVI DE LA MALADIE

Si l'examen histo-pathologique, réalisé après biopsie duodénale, reste considéré comme le « gold-standard » diagnostique de la maladie cœliaque, les tests sérologiques occupent aujourd'hui une place essentielle, tant pour le diagnostic que pour le suivi de cette pathologie. La recherche d'IgA-TTG est à privilégier en première intention afin d'exclure le diagnostic de la maladie, car sa valeur prédictive négative est excellente (29). Si la sérologie est négative alors même que la maladie cœliaque est fortement suspectée, il est recommandé de procéder à la biopsie intestinale (30). En effet, au sein des groupes d'individus à faible prévalence de maladie cœliaque, environ 17 % des malades sont séronégatifs, quels que soient les tests mis en œuvre, avec des dommages (souvent minimes) histologiques (31). Il convient également de rester vigilant quant à l'éventualité d'un déficit en IgA, présent chez 2-3 % des malades (32), soit une prévalence dix fois plus fréquente que dans la population générale. Dans cette éventualité, les IgA totales peuvent être dosées quand les taux d'IgA-TTG sont très bas, voire si ces anticorps sont indétectables (33). En cas de déficit en IgA avéré, une recherche d'IgG-DGP ou d'IgG-TTG sera alors indiquée. Chez l'enfant de moins de deux ans, il est souhaitable d'inclure un test recherchant l'isotype IgG. En effet, les tests recherchant tant les anticorps anti-EMA que les IgA-TTG sont moins sensibles chez ces nourrissons que chez les enfants plus âgés et les adultes (34, 35, 36) : la détection d'IgG anti-DGP paraît donc représenter une option valable dans le dépistage, au très jeune âge, de la maladie cœliaque (37, 38). Dans tous les cas, les explorations doivent être réalisées avant l'éviction alimentaire du gluten, au risque d'induire des résultats faussement négatifs. En dehors de ces circonstances, il ne semble pas pertinent, en première intention, d'adjoindre à la recherche d'IgA-TTG d'autres tests sérologiques : l'information supplémentaire obtenue serait minimale voire négligeable, compte tenu de la redondance de ces tests.

De part et d'autre de l'Atlantique, les avis divergent sur la possibilité de s'affranchir de la biopsie duodénale pour le diagnostic de la maladie par une analyse sérologique. L'*American College of Gastroenterology* affirme qu'elle est essentielle à la confirmation du diagnostic de la pathologie, alors que l'*European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology & Nutrition* a récemment proposé de nouvelles recommandations (Figure 1) permettant d'identifier la maladie cœliaque chez l'enfant, sans biopsie (39). Ces re-

commandations reposent sur l'excellente valeur prédictive positive des IgA-TTG lorsque leur titre est très élevé (31, 40). Moins invasive et moins traumatisante pour le malade, cette démarche permettrait de réaliser une économie évaluée à 100 euros par patient selon certains auteurs (41). Des études rendent envisageable l'application d'une telle stratégie diagnostique à l'adulte (Figure 2) (41, 42) ; toutefois, le risque de poser à tort le diagnostic de maladie cœliaque serait proche de 2 % selon certains auteurs (43). Nous attirons l'attention du lecteur sur le fait que cette démarche a été établie à partir d'un nombre limité de trousse commerciales ; compte tenu des problèmes déjà évoqués de standardisation de celles-ci, la difficulté de transposer cette approche en pratique courante est réelle. Comme d'autres équipes (41), nous considérons que la procédure diagnostique qui s'affranchit de la biopsie duodénale ne devrait être appliquée que dans des centres spécialisés et pour des patients à forte probabilité pré-test de maladie cœliaque.

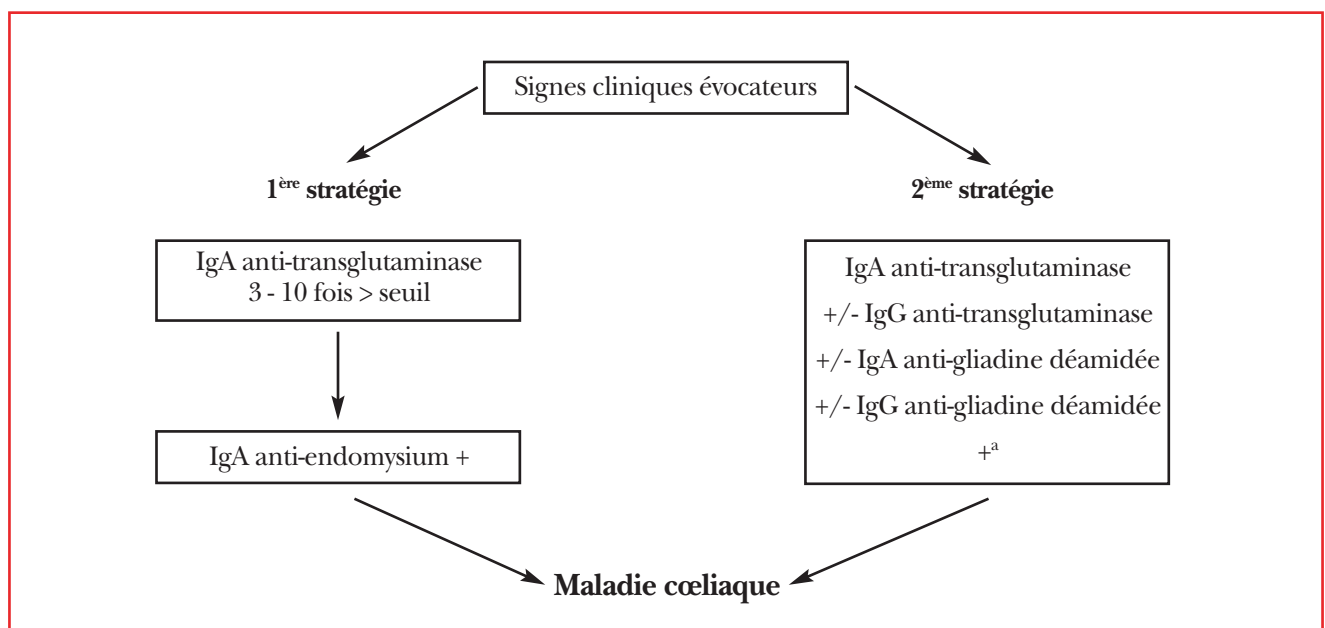
Une deuxième approche (Figure 2), proposée par certains auteurs pour poser le diagnostic de maladie cœliaque sans pratiquer une biopsie, consiste à combiner trois à cinq tests sérologiques (IgA et/ou IgG anti-transglutaminase et/ou gliadine déamidée) : la valeur prédictive positive du diagnostic sérologique s'en trouverait ainsi améliorée. La biopsie pourrait potentiellement être évitée en cas de détection simultanée des différents anticorps (44, 31), et envisagée seulement en cas de résultats sérologiques discordants (Figure 2). Le coût d'une telle stratégie n'est cependant pas négligeable et tous les examens sérologiques concernés ne donnent pas lieu à une prise en



**Fig. 1 - Stratégie proposée par l'European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition pour diagnostiquer la maladie cœliaque chez l'enfant, sans réaliser une biopsie duodénale.** À titre indicatif, le coût des réactifs s'élève à une trentaine d'euros et le montant de la facturation des analyses est de 95 euros.

charge par les organismes de sécurité sociale selon les pays considérés.

Dans le cadre du suivi des patients sans déficit en IgA, soumis à un régime sans gluten, la détermination à intervalles réguliers des taux d'IgA-TTG ou anti-EMA est efficace pour évaluer leur adhésion au traitement, en association avec une consultation diététique (25) ; il convient de souligner que des écarts minimes au régime n'auront pas forcément de retentissement sur les paramètres biologiques. Selon certains auteurs, le suivi par les anticorps anti-EMA plutôt que par les IgA-TTG offre de



**Fig. 2 - Stratégies proposées pour le diagnostic de la maladie cœliaque chez l'adulte, sans recourir à une biopsie duodénale.** Les coûts approximatifs des réactifs et de la facturation sont respectivement de 6 euros et 27 euros pour la première stratégie ; de 13 euros et 70 euros pour la seconde stratégie.

<sup>a</sup> tous les tests réalisés doivent être positifs.

meilleures performances au cours du premier semestre du régime, en raison d'une décroissance plus rapide de leurs titres ; à partir d'un an de régime sans gluten, les performances des deux tests seraient similaires (45).

## VII. - CONCLUSION

Les années à venir pourraient voir l'émergence de nouveaux tests sérologiques ciblant des antigènes différents de la transglutaminase tissulaire et de la gliadine déamidée (46), potentiellement très sensibles et spécifiques. Pour autant, nous disposons déjà d'un arsenal performant, dont l'intérêt dans le diagnostic et le suivi de la maladie cœliaque ne cesse de croître. Le test de première ligne reste à ce jour le dépistage des IgA-TTG qui peut nécessiter dans certains cas un test de confirmation reposant sur le titrage des anticorps anti-EMA. La recherche des anticorps d'isotype IgG est un recours, notamment chez un sujet ayant

un déficit en IgA ou âgé de moins de deux ans. Cette stratégie dépendra de l'inscription à la nomenclature des actes de biologie médicale des tests décelant les IgG-DGP.

Ces dernières années ont également vu apparaître de nouvelles approches diagnostiques visant, sous certaines conditions, à identifier la maladie sans la réalisation d'une biopsie. Actuellement applicables chez l'enfant, de telles recommandations pourraient à terme être envisagées chez l'adulte.

Enfin, la place du typage HLA dans le diagnostic de la maladie cœliaque, dont le coût est relativement élevé, reste à définir précisément : son excellente valeur prédictive négative pourrait permettre de l'exclure formellement dans plus de la moitié des cas. Son absence de remboursement par la Caisse de l'Assurance Maladie dans ce cadre empêche toutefois une réalisation plus large.

**Conflit d'intérêt** : aucun.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Green PH, Cellier C. Celiac Disease. *N Engl J Med* 2007 ; **357** (17) : 1731-43.
- (2) Barada K, Bitar A, Mokadem MA, Hashash JG, Green P. Celiac disease in Middle Eastern and North African countries: a new burden? *World J Gastroenterol* 2010 ; **16** (12) : 1449-57.
- (3) Mankai A, Landolsi H, Chaheed A, Gueddah L, Limem M, Ben Abdesslem M, et al. Celiac disease in Tunisia: serological screening in healthy blood donors. *Pathol Biol (Paris)* 2006 ; **54** (1) : 10-3.
- (4) Catassi C, Räscht IM, Gandolfi L, Pratesi R, Fabiani E, El Asmar RE, et al. Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara? *Lancet* 1999 ; **354** (9179) : 647-8.
- (5) Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003 ; **163** (3) : 286-92.
- (6) Rubio-Tapia A, Van Dyke CT, Lahr BD, Zinsmeister AR, El-Youssef M, Moore SB, et al. Predictors of family risk for celiac disease: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008 ; **6** (9) : 983-7.
- (7) Bonamico M, Pasquino AM, Mariani P, Danesi HM, Culasso F, Mazzanti L, et al. Prevalence and clinical picture of celiac disease in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; **87** (12) : 5495-8.
- (8) Hansen D, Brock-Jacobsen B, Lund E, Bjørn C, Hansen LP, Nielsen C, et al. Clinical benefit of a gluten-free diet in type 1 diabetic children with screening-detected celiac disease: a population-based screening study with 2 years' follow-up. *Diabetes Care* 2006 ; **29** (11) : 2452-6.
- (9) Rewers M. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? *Gastroenterology* 2005 ; **128** (4, Supplement 1) : S47-51.
- (10) Green PH, Stavropoulos SN, Panagi SG, Goldstein SL, McMahon DJ, Absan H, et al. Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey. *Am J Gastroenterol* 2001 ; **96** (1) : 126-31.
- (11) D'Amico MA, Holmes J, Stavropoulos SN, Frederick M, Levy J, De Felice AR, et al. Presentation of pediatric celiac disease in the United States: prominent effect of breastfeeding. *Clin Pediatr (Phila)* 2005 ; **44** (3) : 249-58.
- (12) Meyer D, Stavropoulos S, Diamond B, Shane E, Green PH. Osteoporosis in a north american adult population with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2001 ; **96** (1) : 112-9.
- (13) Catassi C, Bearzi I, Holmes GK. Association of celiac disease and intestinal lymphomas and other cancers. *Gastroenterology* 2005 ; **128** (4 Suppl 1) : S79-86.
- (14) Feighery C. Fortnightly review: coeliac disease. *BMJ* 1999 ; **319** (7204) : 236-9.
- (15) Lankisch PG, Martinez-Schramm A, Petersen F, Dröge M, Lehnick D, Lembcke B. Diagnostic intervals for recognizing celiac disease. *Z Gastroenterol* 1996 ; **34** (8) : 473-7.
- (16) Abadie V, Sollid LM, Barreiro LB, Jabri B. Integration of genetic and immunological insights into a model of celiac disease pathogenesis. *Annu Rev Immunol* 2011 ; **29** : 493-525.
- (17) Corouge M, Lorient S, Fradin C, Salleron J, Damiens S, Moragues MD, et al. Humoral Immunity links *Candida albicans* infection and celiac disease. *PLoS One* 2015 ; **10** (3) : e0121776.
- (18) Lewis NR, Scott BB. Systematic review: the use of serology to exclude or diagnose coeliac disease (a comparison of the endomysial and tissue transglutaminase antibody tests). *Aliment Pharmacol Ther* 2006 ; **24** (1) : 47-54.
- (19) Rashtak S, Ettore MW, Homburger HA, Murray JA. Comparative usefulness of deamidated gliadin antibodies in the diagnosis of celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008 ; **6** (4) : 426-32.
- (20) Abrams JA, Diamond B, Rotterdam H, Green PH. Seronegative celiac disease: increased prevalence with lesser degrees of villous atrophy. *Dig Dis Sci* 2004 ; **49** (4) : 546-50.
- (21) James MW, Scott BB. Endomysial antibody in the diagnosis and management of coeliac disease. *Postgrad Med J* 2000 ; **76** (898) : 466-8.
- (22) Lewis NR, Scott BB. Meta-analysis: deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening tests for coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010 ; **31** (1) : 73-81.
- (23) Sugai E, Vázquez H, Nachman F, Moreno ML, Mazure R, Smecuol E, et al. Accuracy of testing for antibodies to synthetic gliadin-related peptides in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006 ; **4** (9) : 1112-7.
- (24) Amarri S, Alvisi P, De Giorgio R, Gelli MC, Cicola R, Tovoli F, et al. Antibodies to deamidated gliadin peptides: an accurate predictor of coeliac disease in infancy. *J Clin Immunol* 2013 ; **33** (5) : 1027-30.
- (25) Spatola BN, Kaukinen K, Collin P, Mäki M, Kagnoff MF, Daugherty PS. Persistence of elevated deamidated gliadin peptide antibodies on a gluten-free diet indicates nonresponsive coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014 ; **39** (4) : 407-17.
- (26) Wolf J, Hasenclever D, Petroff D, Richter T, Uhlig HH, Laass MW, et al. Antibodies in the diagnosis of coeliac disease: a biopsy-controlled, international, multicentre study of 376 children with coeliac disease and 695 controls. *PLoS One* 2014 ; **9** (5) : e97853.
- (27) Di Tola M, Sabbatella L, Anania MC, Viscido A, Caprilli R, Pica R, et al. Anti-tissue transglutaminase

- antibodies in inflammatory bowel disease: new evidence. *Clin Chem Lab Med* 2004 ; **42** (10) : 1092-7.
- (28) Coeliac disease | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [cité 18 mai 2015]. Disponible sur : <https://www.nice.org.uk/guidance/cg86>
- (29) Lewis NR, Scott BB. Systematic review: the use of serology to exclude or diagnose coeliac disease (a comparison of the endomysial and tissue transglutaminase antibody tests). *Aliment Pharmacol Ther* 2006 ; **24** (1) : 47-54.
- (30) Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA ; American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013 ; **108** (5) : 656-77.
- (31) Sugai E, Moreno ML, Hwang HJ, Cabanne A, Crivelli A, Nachman F, *et al.* Celiac disease serology in patients with different pretest probabilities: is biopsy avoidable? *World J Gastroenterol* 2010 ; **16** (25) : 3144-52.
- (32) Conrad K, Roggenbuck D, Ittenson A, Reinhold D, Buettner T, Laass MW. A new dot immunoassay for simultaneous detection of celiac specific antibodies and IgA-deficiency. *Clin Chem Lab Med* 2012 ; **50** (2) : 337-43.
- (33) Löwbeer C, Wallinder H. Undetectable anti-tissue transglutaminase IgA antibody measured with EliA Celikey indicates selective IgA deficiency. *Clin Chim Acta* 2010 ; **411** (7-8) : 612.
- (34) Lagerqvist C, Dahlbom I, Hansson T, Jidell E, Juto P, Olcén P, *et al.* Antigliadin immunoglobulin A best in finding celiac disease in children younger than 18 months of age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008 ; **47** (4) : 428-35.
- (35) Foucher B, Johane C, Jégo-Desplat S, Sanmarco M, Dubucquoi S, Fily-Nalewajk S, *et al.* Are immunoglobulin A anti-gliadin antibodies helpful in diagnosing coeliac disease in children younger than 2 years? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012 ; **54** (1) : 110-2.
- (36) Volta U, Fabbri A, Parisi C, Piscaglia M, Caio G, Tovoli F, *et al.* Old and new serological tests for celiac disease screening. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010 ; **4** (1) : 31-5.
- (37) Mubarak A, Gmelig-Meyling FH, Wolters VM, Ten Kate FJ, Houwen RH. Immunoglobulin G antibodies against deamidated-gliadin-peptides outperform anti-endomysium and tissue transglutaminase antibodies in children <2 years age. *APMS* 2011 ; **119** (12) : 894-900.
- (38) Barbato M, Maiella G, Di Camillo C, Guida S, Valitutti F, Lastrucci G, *et al.* The anti-deamidated gliadin peptide antibodies unmask celiac disease in small children with chronic diarrhoea. *Dig Liver Dis* 2011 ; **43** (6) : 465-9.
- (39) Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, *et al.* European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012 ; **54** (1) : 136-60.
- (40) Alessio MG, Tonutti E, Brusca I, Radice A, Licini L, Sonzogni A, *et al.* Correlation between IgA tissue transglutaminase antibody ratio and histological finding in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012 ; **55** (1) : 44-9.
- (41) Tortora R, Imperatore N, Capone P, De Palma GD, De Stefano G, Gerbino N, *et al.* The presence of anti-endomysial antibodies and the level of anti-tissue transglutaminases can be used to diagnose adult coeliac disease without duodenal biopsy. *Aliment Pharmacol Ther* 2014 ; **40** (10) : 1223-9.
- (42) Hill PG, Holmes GK. Coeliac disease: a biopsy is not always necessary for diagnosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008 ; **27** (7) : 572-7.
- (43) Fernández-Bañares F, Alsina M, Modolell I, Andújar X, Piqueras M, García-Puig R, *et al.* Are positive serum-IgA-tissue-transglutaminase antibodies enough to diagnose coeliac disease without a small bowel biopsy? Post-test probability of coeliac disease. *J Crohns Colitis* 2012 ; **6** (8) : 861-6.
- (44) Bürgin-Wolff A, Mauro B, Faruk H. Intestinal biopsy is not always required to diagnose celiac disease: a retrospective analysis of combined antibody tests. *BMC Gastroenterol* 2013 ; **13** : 19.
- (45) Trigoni E, Tsirogianni A, Pipi E, Mantzaris G, Papasteriades C. Celiac disease in adult patients: specific autoantibodies in the diagnosis, monitoring, and screening. *Autoimmune Dis* 2014 ; 2014 : 623514.
- (46) Spatola BN, Murray JA, Kagnoff M, Kaukinen K, Daugherty PS. Antibody repertoire profiling using bacterial display identifies reactivity signatures of celiac disease. *Anal Chem* 2013 ; **85** (2) : 1215-22.