

INTOLÉRANCE AU GLUTEN : DONNÉES RÉCENTES SUR LES ANTICORPS ET LA PHYSIOPATHOGÉNIE

Chantal André ^a

1. Introduction

La maladie cœliaque (MC) est une entéropathie de nature inflammatoire chronique qui est due à une réponse anormale au gluten et affecte des sujets génétiquement prédisposés en impliquant des gènes HLA (HLA-DQ2 et HLA-DQ8) et non HLA [21]. Elle atteint 0,5 à 1 % de la population générale, beaucoup de patients n'ayant pas de signes cliniques typiques. Une cascade de réactions immunitaires est induite par l'ingestion de gluten avec une composante auto-immune puisque des autoanticorps circulants spécifiques apparaissent. Les lésions au niveau de l'intestin grêle sont caractérisées par une atrophie des villosités, une hyperplasie des cryptes et une infiltration de l'épithélium et de la lamina propria par des cellules inflammatoires.

Depuis la description des anticorps anti-endomysium (EMA) en 1983, identifiés en 1997 comme spécifiques de la transglutaminase tissulaire (tTG ou TG2), et du rôle de la TG2 dans la physiopathogénie de la maladie, de nombreux travaux sont régulièrement publiés sur :

- les tests sérologiques à effectuer (sensibilité et spécificité pour la maladie cœliaque) pour déterminer s'il doit être pratiqué une biopsie duodéno-jéjunale, en sachant que celle-ci reste le « gold standard » pour le diagnostic ;
- la description de nouveaux autoanticorps ;
- l'identification des processus physiopathogéniques en cause.

2. Quels tests sérologiques pratiquer pour le diagnostic ?

2.1. Faut-il toujours rechercher les anticorps anti-gliadine ?

Pour répondre à la question que posait Alain Chevaillier en 2004 au 3^e Colloque du GEAI, l'intérêt des anticorps IgA et IgG anti-gliadine a été récemment discuté et, dans les publications actuelles, leur recherche n'est plus recommandée pour dépister une maladie cœliaque du fait des mauvaises sensibilité et spécificité comparées à celles des EMA ou des anti-TG2 (rapport d'une conférence de consensus sur la maladie cœliaque des National Institutes of Health en 2004, http://www.consensus.nih.gov/cons/118/118cdc_intro.htm

et [8, 10]. Deux revues complètes de la littérature [9, 19] ont repris les articles parus entre 1966 et 2003 sur les tests sérologiques dans la MC en sélectionnant les travaux comprenant des biopsies intestinales et des groupes contrôles corrects : elles montrent une grande hétérogénéité dans les résultats des anti-gliadine, notamment des IgG.

De plus, même sur un nombre limité d'études, les recherches d'IgG anti-endomysium et anti-TG2 sembleraient avoir une meilleure sensibilité et une meilleure spécificité que les IgG anti-gliadine pour identifier les MC avec déficit en IgA [9].

Mais peu de travaux [15] rapportent les problèmes posés par l'absence d'EMA chez les enfants de moins de 2 ans avec atrophie villositaire pouvant faire évoquer une MC et chez lesquels les EMA n'apparaîtront que beaucoup plus tardivement lors d'un essai de reprise de l'alimentation avec gluten. C'est pourquoi le rapport du NIH conclut que, chez le jeune enfant, les EMA et les anti-TG2 peuvent être des tests moins fiables que chez l'adulte et qu'un complément d'études doit être fait, laissant donc encore une place aux anticorps anti-gliadine.

2.2. Quelle est la spécificité des anticorps anti-transglutaminase tissulaire ?

Les IgA EMA et les IgA anti-TG2 sont les tests les plus sensibles pour le dépistage car ils ont une sensibilité toujours supérieure à 90 %. Dans la majorité des travaux la spécificité des anti-TG2 n'atteint pas les 100 % de spécificité des anti-endomysium. C'est pourtant la recherche des anti-TG2, effectuée par technique ELISA, qui est recommandée actuellement dans la plupart des revues du fait de son automatisation possible et qu'elle n'est pas dépendante d'une interprétation de l'immunofluorescence par l'œil humain.

En cas de déficit en IgA, et si la recherche des IgG anti-endomysium n'est pas effectuée, la recherche des IgG anti-TG2 est indispensable, mais sa sensibilité est faible dans les maladies cœliaques prises globalement (environ 40 %).

2.2.1. Spécificité

Si tous les travaux s'accordent sur la spécificité pratiquement de 100 % des EMA pour la maladie cœliaque, qu'en est-il réellement de la spécificité des anti-TG2 ?

Les premiers tests utilisant de la transglutaminase tissulaire extraite de foie de cobaye, d'abord rapportés comme donnant une très bonne performance, furent ensuite critiqués essentiellement sur leur manque de spécificité : en réalité cela n'était démontré qu'avec des tests incorporant une TG mal purifiée et contenant d'autres antigènes hépatiques. L'utilisation des tests de seconde génération basés sur de la TG2 humaine est donc recommandée. Van Meensel [23] a comparé les performances de 10 coffrets commerciaux utilisant de la TG humaine recombinante ou native et montré que leur potentiel diagnostique est acceptable et relativement comparable mais qu'une standardisation est indispensable du fait de l'absence de corrélation dans les titres. Dans ce travail, la spécificité est bonne mais

^a Service d'immunologie biologique
Centre hospitalier universitaire Henri-Mondor (AP-HP)
51, av. du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny
94010 Créteil cedex

Correspondance
chantal.andre@hmn.aphp.fr

il faut noter que les pathologies contrôles ne comprennent pas d'autres maladies auto-immunes ni d'hépatopathies.

Mais, même à partir de TG2 humaine, des résultats faussement positifs d'IgA et d'IgG anti-TG2 ont été décrits (contrôlés par la recherche des EMA, le typage HLA et la biopsie) en testant des connectivites, des maladies inflammatoires de l'intestin et des cirrhoses biliaires primitives, avec un pourcentage élevé dans les cirrhoses biliaires primitives (10,4 %) [1]. Lo lacono [16] confirme l'existence d'anti-TG2 non associés à une MC lors de la recherche de cette maladie dans le cadre de tests hépatiques anormaux non expliqués (bien qu'une MC soit clairement identifiée dans 4 % des cas). Villalta [24] montre, en testant 11 méthodes commerciales différentes, que les résultats des IgA et des IgG anti-TG2 dans les cirrhoses hépatiques sont fortement dépendants des réactifs utilisés et que les faux positifs sont corrélés aux taux d'immunoglobulines. Des titres faibles mais significatifs d'IgA anti-TG2, recherchées par deux techniques ELISA utilisant de la TG humaine recombinante et de la TG humaine naturelle, ont aussi été décrits chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, d'arthrite psoriasique ou de spondylarthrite ankylosante en l'absence d'EMA [18] et aussi au cours du lupus en absence de MC [17].

Dans notre expérience, la comparaison de 3 tests commerciaux basés sur de la TG humaine (native ou recombinante) sur 46 sérums a montré une très bonne corrélation des réactifs entre eux, avec des sensibilités et spécificités très satisfaisantes par rapport aux IgA EMA en ce qui concerne les IgA anti-TG. Mais ces essais, effectués pour valider la recherche des IgG anti-TG, ont montré une très mauvaise performance de la détection de ces anticorps par rapport à la détection des IgG EMA, avec une absence complète de corrélation entre les 3 réactifs : un coffret donnant des résultats positifs avec tous les sérums, même les contrôles, les deux autres manquant de sensibilité.

En conclusion, comme la fréquence des MC dans les connectivites et maladies auto-immunes du tractus digestif est la même que dans la population générale [2] et que la spécificité des IgA et IgG anti-TG2 n'est pas absolue, un dépistage systématique de maladie cœliaque n'est pas recommandé dans ces pathologies et dans la population générale en dehors de signes évocateurs de MC, et les sérums positifs doivent être confirmés par la recherche des EMA. Si la recherche des EMA est négative, il est utile, avant de pratiquer la biopsie, d'exclure une maladie cœliaque par les typages HLA-DQ2 et HLA-DQ8 qui ont une grande valeur prédictive négative.

2.2.2. Standardisation

Dans les recommandations de la conférence du NIH, il est bien noté aussi que la standardisation des tests sérologiques est indispensable : les différences importantes dans les valeurs seuils des réactifs mis sur le marché et l'absence de corrélation entre les titres rend nécessaire le suivi d'un patient par le même réactif.

Des anticorps anti-microfilaments d'actine ont été décrits dès 2000 dans la MC [3, 5, 6, 7]. L'apparition de ces anticorps pourrait être expliquée par le fait que le gluten, dans la MC, à la fois in vivo et in vitro, altère le réseau d'actine, abondant dans les cellules épithéliales intestinales, en entraînant une polymérisation des filaments d'actine. Avec les phénomènes d'apoptose, des épitopes cryptiques pourraient être démasqués et conduire à la formation d'anticorps anti-actine.

Des différences importantes entre ces travaux existent sur la fréquence des IgA anti-actine (voir tableau I) : elle est très dépendante des techniques d'identification utilisées, des dilutions de dépistage des sérums et des populations de patients retenues, enfants ou adultes.

Mais ces publications s'accordent sur trois points :

- la corrélation entre le titre d'anti-actine et la sévérité de l'atrophie villositaire : ils sont toujours présents quand l'atrophie villositaire est totale, moins souvent quand l'atrophie villositaire est partielle ;
- la disparition des anticorps anti-microfilaments sous régime sans gluten bien suivi avec normalisation de la muqueuse intestinale ;
- l'absence d'association avec une atteinte hépatique ou la présence d'une hépatopathie auto-immune.

Comme les IgA EMA ou anti-TG2 sont pratiquement présents dans tout le spectre clinique de la maladie cœliaque (latente, silencieuse, ou active), le principal intérêt de la mise en évidence des anti-actine serait d'apporter un argument en faveur de lésions disséminées d'atrophie villositaire dans le cas d'une association de symptômes cliniques et d'une sérologie positive avec des biopsies normales [6].

Dans notre expérience, l'existence d'IgA anti-muscle lisse de titre élevé doit surtout entraîner une vigilance extrême dans la lecture en immunofluorescence indirecte, car ils peuvent masquer les IgA EMA présents souvent dans ces cas à un titre élevé et donnant un « faux phénomène de zone ».

3.2. Les anticorps anti-transglutaminase épidermique

Sardy [20] a montré que l'autoantigène dominant dans la dermatite herpétiforme (DH), l'intolérance au gluten à manifestation cutanée, est la transglutaminase épidermique (TG3). Les sérums de MC ou de DH réagissent avec les deux types de transglutaminase (TG2 et TG3) qui ont une grande homologie, mais les anticorps des DH ont une avidité beaucoup plus forte pour la TG3. Certains patients atteints de DH ont une population d'anticorps spécifique de la TG3. Les précipités d'IgA dans le derme papillaire des patients avec DH contiennent de la TG3 [12].

Tableau I / Fréquence des IgA anti-actine dans les maladies cœliaques non traitées (adultes et enfants).						
Substrat antigénique	HEp-2 (IFI)	Fibroblastes (IFI)	Foie, rein, estomac (IFI)	Actine G (ELISA)	Actine F (ELISA)	Lignée IEC-6 (IFI)
Clemente (2000)	71 %		49 %	30,5 %		
Granito (2004)	25 %	28 %	4,9 %			
Carrocio (2005)	93 %				86 %	
Clemente (2004)						82,5 %

Des anticorps anti-chaîne β de l'ATP synthétase et anti-énolase α ont été décrits, avec des anticorps anti-actine, par analyse protéomique à partir d'extraits protéiques de muqueuse intestinale de MC [22].

4. Physiopathologie : de l'immunité adoptive à l'immunité innée

La découverte de la désamidation de certains peptides de gliadine par la tTG, permettant une meilleure présentation de ces peptides par les molécules HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 aux lymphocytes T CD4+ spécifiques de gliadine présents dans la lamina propria, a longtemps fait impliquer la seule l'immunité adaptative dans la physiopathologie : l'activation des lymphocytes T spécifiques permet la sécrétion de divers médiateurs induisant la destruction tissulaire. Des tra-

vaux récents démontrent que d'autres peptides de gliadine (peptide 31-43, les anciens « peptides toxiques ») induisent une réponse immune innée en augmentant la production par les entérocytes d'interleukine 15 (IL-15), cytokine pro inflammatoire. L'IL-15, en induisant l'expression de molécules de stress MIC-A sur les cellules épithéliales et à la surexpression de leur récepteur NKG2D sur les lymphocytes intra-épithéliaux (LIE), conduit à une destruction directe des entérocytes par les LIE sans reconnaissance spécifique d'antigène. L'IL-15 peut participer aussi à l'activation des cellules présentatrices d'antigène et être aussi produite par ces cellules maintenant l'interaction entre immunité adaptative et immunité innée [4, 11, 14].

L'apparition des anticorps anti-gliadine et anti-tTG est secondaire au développement de la réponse T spécifique et ces anticorps ne sont pas activement impliqués dans la destruction tissulaire.

Il reste beaucoup d'inconnues dans ces processus mais la dissection des phénomènes physiopathogéniques dans l'intolérance au gluten aboutira peut-être à un bénéfice pour les patients [13], c'est-à-dire des traitements alternatifs au régime sans gluten.

Références

- [1] Bizzaro N., Villalta D., Tonutti E., Doria A., Tamponi M., Bassetti D. et al., IgA and IgG tissue transglutaminase antibody prevalence and clinical significance in connective tissue diseases, inflammatory bowel disease, and primary biliary cirrhosis, *Dig. Dis. Sci.* 48(12) (2003) 2360-2365.
- [2] Bizzaro N., Villalta D., Tonutti E., Tamponi M., Bassetti D., Tozzoli R., Association of celiac disease with connective tissue diseases and autoimmune diseases of the digestive tract, *Autoimmun. Rev.* 2(6) (2003) 358-363.
- [3] Carroccio A., Brusca I., Iacono G., Di Prima L., Teresi S., Pirrone G. et al., Anti-actin antibodies in celiac disease: correlation with intestinal mucosa damage and comparison of ELISA with the immunofluorescence assay, *Clin. Chem.* 51(5) (2005) 917-920.
- [4] Ciccocioppo R., Di Sabatino A., Corazza G.R., The immune recognition of gluten in coeliac disease, *Clin. Exp. Immunol.* 140(3) (2005) 408-416.
- [5] Clemente M.G., Musu M.P., Frau F., Brusco G., Sole G., Corazza G.R. et al., Immune reaction against the cytoskeleton in coeliac disease, *Gut* 47(4) (2000) 520-526.
- [6] Clemente M.G., Musu M.P., Troncone R., Volta U., Congia M., Ciacci C. et al., Enterocyte actin autoantibody detection: a new diagnostic tool in celiac disease diagnosis: results of a multicenter study, *Am. J. Gastroenterol.* 99(8) (2004) 1551-1556.
- [7] Granito A., Muratori P., Cassani F., Pappas G., Muratori L., Agostinelli D. et al., Anti-actin IgA antibodies in severe coeliac disease, *Clin. Exp. Immunol.* 137(2) (2004) 386-392.
- [8] Green P.H., Jabri B., Celiac disease, *Annu. Rev. Med.* 57 (2006) 207-221.
- [9] Hill I.D., What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations? *Gastroenterology* 128(4 Suppl 1) (2005) S25-32.
- [10] Hill I.D., Dirks M.H., Liptak G.S., Colletti R.B., Fasano A., Guandalini S. et al., 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.* 40(1) (2005) 1-19.
- [11] Jabri B., Kasarda D.D., Green P.H., Innate and adaptive immunity: the yin and yang of celiac disease, *Immunol. Rev.* 206 (2005) 219-231.
- [12] Karpati S., Dermatitis herpetiformis: close to unravelling a disease, *J. Dermatol. Sci.* 34(2) (2004) 83-90.
- [13] Koning F., Celiac disease: caught between a rock and a hard place, *Gastroenterology* 129(4) (2005) 1294-1301.
- [14] Koning F., Schuppan D., Cerf-Bensussan N., Sollid L.M., Pathomechanisms in celiac disease, *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 19(3) (2005) 373-387.
- [15] Kwieciën J., Karczewska K., Lukasik M., Kasner J., Dyduch A., Zabka A. et al., Negative results of anti-endomysial antibodies: long term follow up, *Arch. Dis. Child* 90(1) (2005) 41-42.
- [16] Lo Iacono O., Petta S., Venezia G., Di Marco V., Tarantino G., Barbaria F. et al., Anti-tissue transglutaminase antibodies in patients with abnormal liver tests: is it always coeliac disease? *Am. J. Gastroenterol.* 100(11) (2005) 2472-2477.
- [17] Marai I., Shoenfeld Y., Bizzaro N., Villalta D., Doria A., Tonutti E. et al., IgA and IgG tissue transglutaminase antibodies in systemic lupus erythematosus, *Lupus* 13(4) (2004) 241-244.
- [18] Picarelli A., Di Tola M., Sabbatella L., Vetrano S., Anania M.C., Spadaro A. et al., Anti-tissue transglutaminase antibodies in arthritic patients: a disease-specific finding? *Clin. Chem.* 49(12) (2003) 2091-2094.
- [19] Rostom A., Dube C., Cranney A., Saloojee N., Sy R., Garrity C. et al., The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review, *Gastroenterology* 128(4 Suppl 1) (2005) S38-46.
- [20] Sardy M., Karpati S., Merkl B., Paulsson M., Smyth N., Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis, *J. Exp. Med.* 195(6) (2002) 747-757.
- [21] Sollid L.M., Celiac disease as a model of gastrointestinal inflammation, *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 128 (40 Suppl 1) (2005) S41-42.
- [22] Stulik J., Hernychova L., Porkertova S., Pozler O., Tuckova L., Sanchez D. et al., Identification of new celiac disease autoantigens using proteomic analysis, *Proteomics* 3(6) (2003) 951-956.
- [23] Van Meensel B., Hiele M., Hoffman I., Vermeire S., Rutgeerts P., Geboes K. et al., Diagnostic accuracy of ten second-generation (human) tissue transglutaminase antibody assays in celiac disease, *Clin. Chem.* 50(11) (2004) 2125-2135.
- [24] Villalta D., Crovatto M., Stella S., Tonutti E., Tozzoli R., Bizzaro N., False positive reactions for IgA and IgG anti-tissue transglutaminase antibodies in liver cirrhosis are common and method-dependent, *Clin. Chim. Acta* 356(1-2) (2005) 102-109.