

Ac anti-transglutaminase tissulaire

L'identification en 1997 (Dieterich) de la transglutaminase tissulaire (tTG ou TGt) comme l'antigène principal, sinon unique, reconnu par les anticorps anti-endomysium (EMA) a permis de mettre en place une nouvelle génération de tests sérologiques, basés sur des techniques immunoenzymatiques (principalement ELISA), et d'avancer dans la compréhension de la physiopathologie de la maladie cœliaque (MC).

Antigène

La tTG est une enzyme calcium-dépendante qui crée des ponts entre des protéines riches en résidus glutamine et lysine. Elle peut aussi désamider des résidus glutamine en acide glutamique. La gliadine, protéine du gluten riche en résidus glutamine, est un substrat privilégié de la tTG.

La tTG est exprimée dans la région sous-épithéliale de l'intestin grêle normal. Cette expression est, pour des raisons inconnues, accrue au cours de la MC active. La tTG est une enzyme intracellulaire relarguée lors de lésions cellulaires, où elle peut se coupler à certaines molécules de la matrice extra-cellulaire.

Des études montrent le rôle actif de la tTG dans le développement d'une réaction immunitaire contre certains constituants du gluten présents dans le blé (gliadine), l'orge (hordéine) et le seigle (sécaline). Ces protéines sont caractérisées par leur richesse en glutamine. Dans l'intestin, la gliadine subit une première digestion par les enzymes gastriques et pancréatiques, qui libèrent des oligopeptides, dont un gros peptide de 33 acides aminés. Ce peptide de 33 acides aminés, qui résiste à l'hydrolyse enzymatique, possède une forte affinité pour la transglutaminase, enzyme de la paroi intestinale, qui transforme les résidus glutamine en acide glutamique (désamidation). Le complexe enzyme/substrat est capté par les macrophages de la paroi intestinale, qui décomposent les peptides issus du gluten en petits fragments et les présentent aux lymphocytes TH de l'épithélium intestinal, dans le contexte d'un antigène HLA particulier : DQ2 ou DQ8. En effet, la poche à peptide de ces molécules, qui est chargée positivement, favorise la liaison des peptides contenant de l'acide glutamique, chargés négativement. Ce complexe transglutaminase-peptides rend l'enzyme immunogène, et induit la production d'anticorps anti-tTG et anti-gliadine. Les lymphocytes activés détruisent la paroi intestinale.

Autoanticorps

Le dosage des anticorps anti-tTG IgA est généralement réalisé par technique immunoenzymatique. Les premiers tests utilisaient un antigène purifié à partir de foie de cobaye (80 % d'identité avec la tTG humaine), mais depuis, les tests utilisant la tTG purifiée humaine ou recombinante humaine (tests de 2^e génération) sont apparus, et ont permis d'améliorer la sensibilité et la spécificité du test, ainsi que sa standardisation. En l'absence d'étalon international, les résultats sont exprimés en unités arbitraires et les seuils significatifs sont variables selon les trousseaux. Mais, à la différence des EMA qui nécessitent une lecture en IFI, le dosage des anti-tTG est facilement automatisable.

Les sujets sains n'ont pas d'autoanticorps anti-tTG.

Les IgA anti-tTG sont spécifiques de la MC et les résultats sont corrélés à ceux de la recherche des EMA IgA au cours de la MC, de la dermatite herpétiforme et au cours du diabète de type 1. EMA et tTG correspondant à la même cible, leur significativité diagnostique est équivalente.

La spécificité des anti-tTG est cependant légèrement inférieure à celle des EMA qui avoisine les 100 %. Quelques faux positifs en anti-tTG ont été rapportés, en testant des connectivites, polyarthrites rhumatoïdes, maladies inflammatoires de l'intestin (maladie de Crohn), cirrhoses biliaires primitives (IgA totales très élevées). Cette constatation incite à ne prescrire ces anticorps qu'en présence de signes cliniques de MC, et non en dépistage systématique.

Le rapport de la conférence de consensus sur la MC du National Institutes of Health (NIH) en 2004 (http://www.consensus.nih.gov/cons/118/118cdc_intro.htm) propose une démarche de diagnostic de la MC qui place les IgA anti-tTG et les IgA anti-endomysium (EMA) en dosages de première intention. Ces anticorps ont été choisis pour leur très haute spécificité ainsi que leur sensibilité et leur significativité équivalentes, malgré deux méthodes de dosage différentes, l'ELISA et l'IFI. Les anticorps anti-gliadine ne seraient plus recommandés, en raison de leurs sensibilité et spécificité inférieures.

Cependant, le rapport du NIH laisse une place aux anticorps anti-gliadine IgA et IgG chez le jeune enfant. En effet, il a été montré que chez les enfants de moins de 5 ans ayant une MC authentifiée par l'atrophie villositaire, les anti-tTG et EMA ne sont pas toujours aussi fiables que chez les plus grands et les adultes. Les anti-tTG et EMA n'apparaissent pas toujours chez les enfants, surtout chez les moins de 2 ans.

En cas de négativité des IgA anti-tTG et des EMA chez un sujet ayant des signes cliniques en faveur d'une MC,

Tableau 27. Sensibilité et spécificité des marqueurs sérologiques de la maladie cœliaque selon différentes études

	IgA anti-endomysium	IgA anti-transglutaminase d'origine humaine	IgA anti-gliadine	IgG anti-gliadine	IgA anti-réticuline
Sensibilité	50 % (enfant) à 90 % (adulte)*	50 % (enfant) à 95 % (adulte)*	55 % (adulte) à 85 % (enfant)	70–90 %	40–60 %
Spécificité	99 %	85 %	65–90 %	50–70 %	95 %

* Sensibilité plus faible chez l'enfant de moins de 2 ans.

il faut évoquer le déficit en IgA, à vérifier par le dosage des IgA sériques. Chez les sujets caucasiens, ce déficit est estimé à 1/400 à 1/500 individus, et près de 3 % des patients cœliaques ont un déficit sélectif en IgA. Autrement dit, les sujets ayant un déficit en IgA ont un risque de 10 à 15 fois plus élevé de développer une MC, et ces sujets ne sont pas détectés par les sérologies classiques à IgA. Dans ce contexte, le dosage des tTG et des EMA d'isotype IgG peut être réalisé. Les études montrent que dans le déficit en IgA, les IgG EMA seraient plus sensibles que les IgG anti-tTG, et nettement plus spécifiques que les IgG anti-gliadine.

En cas de doute, on peut être amené à renouveler ces sérologies quelques semaines plus tard, ou encore à pratiquer une biopsie intestinale.

Enfin, lorsque le diagnostic de MC est incertain, la détermination du génotype HLA de classe II peut aider à classer les sujets à haut ou faible risque de MC : 97 % des malades ont les marqueurs DQ2 et/ou DQ8, pour une fréquence de 30 % dans la population de race blanche. La plupart des patients qui ne sont pas HLA-DQ2 sont DQ8 :


- DQ2 est constitué d'une chaîne α codée par le gène DQA1*0501 et d'une chaîne β codée par le gène DQB1*0201. DQ2 est présent chez plus de 90 % des patients ayant une MC, et ces patients sont DR3 ou hétérozygotes DR5/DR7 ;


- DQ8 correspond à l'association DQA1*0301/DQB1*0302, et les sujets sont porteurs de l'allèle DR4 par déséquilibre de liaison.

Les sujets négatifs pour DQ2 et DQ8 ont un risque très faible de MC (forte valeur prédictive négative).

Le diagnostic de MC ne peut être affirmé que lorsque données sérologiques et biopsie sont cohérentes, et lorsque les signes cliniques disparaissent par régime sans gluten.

Les sérologies de la MC sont aussi utiles pour le suivi de la compliance au régime sans gluten : les anti-tTG comme les EMA diminuent lentement et ne disparaissent qu'après 9 à 12 mois de régime. La cinétique d'évolution des IgA anti-gliadine est plus rapide (disparition en 3 à 6 mois de régime), mais la normalisation des IgG anti-gliadine est plus lente (tableau 27).

 *Ac anti-endomysium, Ac anti-gliadine, Ac anti-réticuline*

 André C.
Intolérance au gluten : données récentes sur les anticorps et la physiopathogénie.
Rev Fr Lab 2006 ; 36/384 : 40-42.

Hill PG, McMillan SA.
Anti-tissue transglutaminase antibodies and their role in the investigation of celiac disease.
Ann Clin Biochem 2006 ; 43 : 105-117.

Humbel RL.
Aspects pratiques de la recherche des auto-anticorps dans les affections intestinales.
Feuillets Biol 2005 ; 46/262 : 25-27.