

DÉTECTION DES AUTOANTICORPS ANTINEURONAUX : ANTI-GANGLIOSIDES ET ANTI-MAG (2014.03.08)

Avis d'évaluation

1 INFORMATION GÉNÉRALE

- 1.1 Demandeur :** CHUM
- 1.2 Date de transmission des demandes d'examen au MSSS :** 2 décembre 2013
- 1.3 Date de réception des demandes à l'INESSS :** 1^{er} novembre 2014
- 1.4 Date de transmission de l'avis au ministre :** 27 février 2015

Mise en garde

Le présent avis est fondé sur l'information scientifique et commerciale déposée par le demandeur ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire selon les données disponibles au moment de l'évaluation de l'analyse par l'INESSS.

Conflit d'intérêts

Le D^r Louis Gaboury de l'Hôtel-Dieu du CHUM se retire au moment de formuler l'avis de recommandation.

2 TECHNOLOGIE, SOCIÉTÉ ET LICENCE

2.1 Nom de la technologie

Détection des autoanticorps antineuronaux : anti-gangliosides (profil de gangliosides 2²⁸ de type IgG ou IgM) par méthode immunodot sur membrane et anti-MAG (Myelin-Associated Glycoprotein) par immunofluorescence indirecte.

2.2 Description brève de la technologie et précisions techniques et cliniques

Le demandeur utilise les trousse de la compagnie EUROIMMUN pour la détection des anticorps anti-gangliosides et anti-MAG.

²⁸ Profil de gangliosides 2 : GM1, GM2, GM3, GD1a, GD1b, GT1b, GQ1b (EUROIMMUN. EUROLINE ganglioside profiles [site Web]. Disponible à : http://www.euroimmun.ch/uploads/media/DL_1130_I_UK_E02.pdf).

2.2.1 Détection des autoanticorps anti-gangliosides

La trousse EUROLINE (EUROIMMUN) Ganglioside Profile 2 (IgM, IgG) utilise la technique immunodot sur membrane, sérum ou plasma. L'analyse est qualitative. La trousse comprend :

- des bandelettes sur membranes recouvertes d'antigènes purifiés utilisées comme phase solide;
- une solution de conjugué enzymatique IgM ou IgG antihumain (de chèvre) conjuguée à la phosphatase alcaline;
- un tampon universel pour les dilutions et une solution de substrat, le NBT/BCIP²⁹, qui colore les anticorps liés.

Technique

Dans la première étape de l'analyse, les bandelettes sont incubées avec le sérum du patient, une première fois avec le tampon universel et une seconde fois avec la solution de conjugué enzymatique. Une courte étape d'incubation (10 minutes) précède l'interprétation visuelle ou numérique (EUROLineScan³⁰) des bandes apparues selon l'intensité du signal : pas de signal (résultat négatif), bande très faible (résultat limite), bande de moyenne à forte (résultat positif), bande très forte avec une intensité comparable à celle de la bande témoin (résultats fortement positifs) [EUROIMMUN, 2008a; 2008b].

2.2.2 Détection des autoanticorps anti-MAG

La trousse Neurology Mosaic 1 (EUROIMMUN) utilise une analyse tissulaire par immunofluorescence indirecte (IFI) sur une microplaque à 6 BIOCHIPS³¹ regroupant des substrats (coupes de tissus de cervelet ou de nerf périphérique de primate). Elle permet l'identification simultanée d'anticorps anti-MAG sur tissus de nerfs périphériques et d'autres anticorps (p. ex. anti-Yo, anti-Hu, Ri, GAD) sur tissus de cervelet.

Technique

Les échantillons à tester (sérum dilué au 1:10 dans du PBS³²-Tween) sont déposés sur un support d'incubation selon la technique TITERPLANETM. La lame contenant les biopuces avec les différents substrats est ensuite déposée sur ce même support de sorte qu'elle entre en contact avec les liquides et que chaque échantillon réagisse en même temps. En cas de réactions positives, des anticorps spécifiques de la classe IgA, IgG et IgM se lient aux antigènes fixés à la phase solide (BIOCHIP). Les anticorps liés sont détectés avec des anticorps anti-IgG antihumain marqués à la fluorescéine et rendus visibles au microscope à fluorescence. Une réaction positive à 1:10 avec présence de symptômes cliniques typiques indique une neuropathie associée à une gammapathie à IgM [EUROIMMUN, 2012].

2.3 Société ou développeur

La compagnie EUROIMMUN (Medizinische Labordiagnostika AG) (Allemagne).

2.4 Licence : Ne s'applique pas.

²⁹ NBT/BCIP : Nitrobluetetrazolumchloride/5-Bromo-4-chloro-3-indolykphosphate.

³⁰ Bio Advance. EUROLineScan : Lecteur de Dot et Western blots [site Web]. Disponible à : <http://www.bio-advance.com/index.php/autres/euroline-scan>.

³¹ EUROIMMUN. Autoantibodies against neuronal antigens [site Web]. Disponible à : http://www.euroimmun.de/index.php?id=aak_gegen_neuronale_antigene&L=1.

³² PBS : Phosphate Buffered Saline.

2.5 Brevet, le cas échéant : Ne s'applique pas.

2.6 Statut d'homologation (Santé Canada, FDA)

Trousses homologuées par Santé Canada :

- EUROLINE ANTI-GANGLIOSIDES-PROFILE 2 (IgG) (n° 80774);
- EUROLINE ANTI-GANGLIOSIDES-PROFILE 2 (IgM) (n° 80773);
- NEUROLOGY MOSAIC 1 pour l'anti-MAG (n° 75928).

2.7 Valeur pondérée

- anti-gangliosides profil 2 (IgG et IgM) : 66,33.
- anti-MAG : 25,12.

3 INDICATIONS CLINIQUES, MILIEUX DE PRATIQUE ET MODALITÉS D'ADMINISTRATION

3.1 Patients ciblés

Les analyses ciblent les patients avec un contexte clinique en faveur de polyneuropathies périphériques auto-immunes.

3.2 Description de la maladie visée

Les neuropathies périphériques auto-immunes (NPAI) constituent un groupe hétérogène de maladies du système nerveux périphérique. La classification est établie en fonction des symptômes cliniques (type sensitivomoteur), de l'évolution de la maladie et des examens paracliniques (électrophysiologie et détection des anticorps sériques). Parmi les NPAI les plus fréquentes, on observe [Lehmann *et al.*, 2009] :

- le syndrome de Guillain-Barré (SGB), une forme aiguë de NPAI causée par une destruction de la gaine de myéline ou des axones, se manifeste cliniquement par : douleur et paresthésie des membres et faiblesse musculaire avec une évolution rapide de distale à proximale. L'incidence est de 1 à 2 cas par 100 000 habitants. Il en existe plusieurs variantes cliniques telles que la polyradiculoneuropathie inflammatoire démyélinisante aiguë, plus fréquente en Europe et en Amérique du Nord; ainsi que la neuropathie axonale motrice aiguë et la neuropathie sensitivomotrice axonale aiguë, plus fréquentes en Amérique du Sud, en Chine et au Japon. Le syndrome de Miller-Fisher et la variante pharyngo-cervico-brachiale sont des formes moins typiques.
- la polyradiculoneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique qui se caractérise cliniquement par une faiblesse musculaire proximale et distale, des déficits sensoriels et une diminution des réflexes tendineux avec une progression plus longue sur une période de plus de huit semaines. Son incidence est de 1 à 3 cas par 100 000 habitants [Lehmann *et al.*, 2009].

Ces NPAI aiguës et chroniques ont été associées à la présence d'autoanticorps dirigés contre des gangliosides qui font partie de la famille des glycosphingolipides (voir le tableau 1) [Steck *et al.*, 2013], qui jouent un rôle important dans des fonctions biologiques telles que la croissance et la différenciation cellulaire [Kaida *et al.*, 2009]. La nomenclature proposée par Svennerholm est largement utilisée pour la classification des gangliosides (IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature, 1977; Svennerholm, 1994 dans Willison et Yuki

[2002, p. 2593]). Elle présente des désignations basées sur le nombre de gangliosides contenus dans le tissu nerveux et la position des acides sialiques, soit des gangliosides appartenant à la série G³³ : GM1, GD1a, GD1b, GQ1b et GT1b et les lettres M, D, T correspondent à mono-, di- et tri-acides sialiques, la lettre Q désigne 4 résidus d'acide sialique [Quittard-Pinon, 2012; Willison et Yuki, 2002]. Les lettres a et b correspondent à la position de l'acide sialique³⁴ [Quittard-Pinon, 2012]. Les anticorps anti-gangliosides, principalement de type IgG, sont associés aux formes aiguës et présents dans le sérum d'environ 60 % des patients atteints du SGB. Ils peuvent être utilisés comme marqueurs diagnostiques [Kusunoki et Kaida, 2011].

Tableau 1 Anticorps anti-gangliosides, signes neurologiques et diagnostic clinique

Anticorps (IgG) dirigés contre les gangliosides suivants	Diagnostic clinique
GM1, GM1b, GD1a	Neuropathie axonale motrice aiguë
GQ1b et GT1a	Syndrome de Miller-Fisher Encéphalite du tronc cérébral de Bickerstaff
GQ1b et GT1a	Ophtalmoparesie aiguë sans ataxie
GQ1b et GT1a	Neuropathie ataxique aiguë
GQ1b et GT1a	Paralysie oropharyngée aiguë
GT1a seule ou GT1a et GQ1b	Faiblesse pharyngo-cervico-brachiale

Source : traduit de Steck *et al.*, 2013.

La neuropathie à anti-MAG (*Myelin-Associated Glycoprotein*) représente plus de 70 % des gammopathies monoclonales de type IgM liées à des polyneuropathies démyélinisantes. Cliniquement, elle débute généralement par un engourdissement, des paresthésies au niveau des pieds, une démarche instable, et rarement par une faiblesse musculaire. Le début est insidieux et la maladie progresse lentement au fil des années et peut causer une invalidité [Steck *et al.*, 2013]. La glycoprotéine associée à la myéline (MAG) est une glycoprotéine membranaire située au niveau de la gaine de myéline des nerfs périphériques qui contrôle le diamètre axonal et assure une protection contre la lyse cellulaire (excitotoxicité). Elle est composée de cinq domaines Ig-Like et d'un épitope HNK1 commun avec d'autres molécules de la myéline telles que des glycoprotéines (P0, PMP-22) et glycolipides (SGPG et SGLPG³⁵) [Pihan *et al.*, 2012], ce qui explique les réactions croisées de la plupart des anti-MAG avec ces composants [Steck *et al.*, 2013]. Le dépôt d'anticorps anti-MAG (IgM) induit une démyélinisation et une dégénérescence des axones [Pihan *et al.*, 2012].

³³ La lettre G signifie ganglioside.

³⁴ La lettre « a » pour un acide sialique attaché au galactose interne et la lettre « b » pour deux acides sialiques.

³⁵ SGPG : glycolipids sulfoglucuronyl paragloboside et SGLPG : sulfoglucuronyllactosaminyl paragloboside.

Tableau 2 Présentation clinique des neuropathies auto-immunes chroniques associées à des anticorps IgM ciblant des antigènes des nerfs périphériques

ANTICORPS (IGM) DIRIGÉS CONTRE LES ANTIGÈNES SUIVANTS	CLINIQUE
MAG/SGPG (monoclonale)	Neuropathie démyélinisante distale symétrique
GM1 (polyclonale rarement monoclonale)	Neuropathie motrice multifocale
GD1a et GD1b (polyclonale ou monoclonale)	Neuropathie motrice multifocale

Source : Steck *et al.*, 2013.

En général, les soins de soutien et un traitement immunomodulateur (échanges plasmatiques et immunoglobulines par voie intraveineuse) sont les principales approches thérapeutiques du SGB. Le traitement actuel de la polyradiculoneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique vise à moduler ou à supprimer l'inflammation de façon à prévenir les lésions des fibres nerveuses et une dégénérescence axonale ultérieure.

Les corticostéroïdes, les immunoglobulines par voie intraveineuse et les échanges plasmatiques sont les piliers du traitement. Un traitement adéquat hématologique est nécessaire dans les cas où un trouble lymphoprolifératif est reconnu comme étant la cause de la gammopathie monoclonale [Lehman *et al.*, 2009].

3.3 Nombre de patients visés

Nombre de tests annuels attendus pour le Québec : entre 80 et 100 analyses par année au cours des trois prochaines années.

3.4 Spécialités médicales et autres professionnels concernés

Neurologie, hémato-oncologie.

3.5 Modalités d'administration du test

Le prélèvement sanguin est effectué dans un centre de prélèvements à l'aide d'une ponction veineuse.

4 CONTEXTE TECHNOLOGIQUE

4.1 Nature de la technologie diagnostique : Analyse unique.

4.2 Brève description de la situation technologique actuelle

Le diagnostic des NPAI est basé sur un examen clinique et des tests sanguins standards. L'examen électrophysiologique (étude de la conduction nerveuse et électromyogramme) est recommandé pour confirmer un diagnostic incertain [Azhary *et al.*, 2010] et décrire le type d'atteinte (sensitivomotrice, axonale ou myélinique) [Goetz et Humbel, 2008].

Une approche multiparamétrique permettant la détermination d'un large éventail d'anticorps anti-gangliosides (IgG et IgM) est nécessaire pour améliorer le diagnostic sérologique des NPAI [Conrad *et al.*, 2007]. Différentes méthodes ELISA, techniques Blot et procédures immunochromatographiques sont utilisées pour la détection d'anticorps anti-

gangliosides [Gorenjac, 2004]. La méthode ELISA a été introduite en routine pour certains des anticorps les plus pertinents (p. ex. anti-GM1 et anti-GQ1b) [Conrad *et al.*, 2007]. Cependant, elle présente des difficultés techniques avec des variables telles que la source et la pureté de l'antigène ainsi que la définition des valeurs de référence pour les titres de sérum, contribuant ainsi à une variation inter- et intra-laboratoire [Willison et Yuki, 2002].

Les anticorps anti-MAG (IgM) sont habituellement testés par méthode ELISA ou Western blot [Steck *et al.*, 2013]. La méthode ELISA semble avoir une meilleure sensibilité clinique, ce qui n'est pas le cas pour sa spécificité en raison d'un manque de purification de la protéine MAG [Caudie *et al.*, 2006]. Elle a également la capacité de détecter de faibles concentrations anti-MAG (IgM) qui peuvent être présentes dans d'autres NPAI et qui ne sont pas associées à une démyélinisation active [Jaskowski *et al.*, 2007].

4.3 Brève description des avantages évoqués de la nouvelle technologie

La méthode immunodot permet la recherche simultanée de plusieurs antigangliosides sur une même bandelette et l'identification du ganglioside immunodominant. De plus, elle est facile à réaliser et à interpréter, par comparaison de l'intensité de la coloration de la bande témoin (coloration intense correspondant à un résultat fortement positif) [Conrad *et al.*, 2007].

L'interprétation des résultats peut être automatisée (EUROLineScan). L'IFI permet une évaluation quantitative et qualitative plus rapide. Elle utilise pour substrats des coupes de cervelet de rat plutôt que des matériaux ou des lignées cellulaires d'origine humaine [Matà *et al.*, 2011].

4.4 Coût de la technologie et des options : Il n'a pas été analysé.

5 DONNÉES PROBANTES

5.1 Pertinence clinique

5.1.1 Remplacement d'un autre test

La détection des autoanticorps anti-gangliosides et anti-MAG sont de nouvelles analyses.

5.1.2 Valeur diagnostique ou thérapeutique

La détection d'anti-gangliosides (IgG et IgM) a un intérêt diagnostique. Elle permet de confirmer l'origine autoimmune de la neuropathie périphérique, de repérer le ganglioside immunodominant et les entités immunocliniques de NPAI auquel il s'associe particulièrement lorsque le diagnostic clinique et les signes électrophysiologiques sont douteux et d'avoir recours rapidement au traitement immunomodulateur le plus adapté.

La détection des anti-MAG a également un intérêt diagnostique. Des titres très élevés d'anticorps anti-MAG (IgM) sont étroitement associés à la polyneuropathie démyélinisante associée à la gammopathie monoclonale à IgM [Latov, 2014], alors que des titres légèrement élevés peuvent être présents chez des sujets sains ou avec d'autres types de neuropathie [Latov, 2014; EFNS/PNS, 2010]. D'autres auteurs suggèrent de rechercher ces anticorps dans les cas de neuropathies lentement progressives d'étiologie inconnue, même en l'absence de la protéine sérique monoclonale [Steck *et al.*, 2013].

Le lien entre la présence d'anti-gangliosides ou d'anti-MAG et la mortalité ou la survie n'a pas été relevée dans la littérature.

5.2 Validité clinique

Quatre études [Caudie *et al.*, 2013 et 2011; Meena *et al.*, 2010; Conrad *et al.*, 2007] ont évalué la performance diagnostique de la méthode immunodot pour la détection d'anticorps anti-gangliosides dans le sérum de patients atteints de neuropathies périphériques aiguës ou chroniques. La trousse EUROLINE (EUROIMMUN) a été testée par deux études [Caudie *et al.*, 2013; Meena *et al.*, 2010]. L'analyse des résultats a permis de constater que les profils utilisés sont variables en nombre (de 7 à 11 gangliosides) et que certains gangliosides (GD2, GD3, GT1a) n'étaient pas testés par la trousse EUROLINE (EUROIMMUN), ce qui rend la comparaison des résultats difficile (voir le tableau 3).

Tableau 3 Fréquence des anticorps anti-gangliosides détectés dans les neuropathies auto-immunes par méthode immunodot

ÉTUDE	Nbre DES PATIENTS DIAGNOSTIC	TÉMOIN	TROUSSE	PROFIL DE GANGLIOSIDES TESTÉ	FRÉQUENCE DES GANGLIOSIDES DÉTECTÉS			TÉMOIN
					PATIENTS			
					Anticorps (IgG et IgM) n/N (%)	IgG n/N (%)	IgM n/N (%)	
Caudie <i>et al.</i> , 2013	33 NPAI Aiguë : 15 Chronique : 18	10 NNAI	« maison »	GM1, GM2, GM3, GD3, GD1a, GD1b, GT1b, GQ1b	33/33 (100) *	12/12 (100) *	21/21 (100)*	0/10
			EUROLINE (EUROIMMUN)	GM1, GM2, GM3, GD1a, GD1b, GT1b, GQ1b	13/33 (39,4) *	4/12 (33) *	9/21 (43)*	
			Generic Assay	GM1 GM2, GM3, GM4, GD1a, GD1b, GD2, GD3, GT1a, GT1b, GQ1b	33/33 (100) *	12/12 (100) *	21/21 (100)*	
			Ingen	GM1, GM2, GM3, GD3, GD1a, GD1b, GT1a, GT1b, GQ1b	14/33 (42,4) *	3/12 (25) *	11/21 (52,4)*	
Caudie <i>et al.</i> , 2011	306 SGB	74 SAL 51 PDIC 17 infections à CMV sans atteintes neurologiques 21 sujets sains	« maison »	GM1, GM2, GM3, GD3, GD1a, GD1b, GT1b, GQ1b	97/306 (31,7) contre au moins un ganglioside			0 /163 (IgG) anti-GM1 et GD1b (IgM) : 15 % SAL 19 % PDIC 9 % sujets sains Anti-GM2 (IgM) : 47 % infection à CMV sans atteintes neurologiques

ÉTUDE	Nbre DES PATIENTS DIAGNOSTIC	TÉMOIN	TROUSSE	PROFIL DE GANGLIOSIDES TESTÉ	FRÉQUENCE DES GANGLIOSIDES DÉTECTÉS			TÉMOIN
					PATIENTS			
					Anticorps (IgG et IgM) n/N (%)	IgG n/N (%)	IgM n/N (%)	
Meena <i>et al.</i> , 2010	73 SGB	NS	EUROLINE (EUROIMMUN)	GM1, GM2, GM3, GD1a, GD1b, GT1b, GQ1b	4/73 (5,5) réactions + contre tout l'échantillon 22 réactions + contre 1 G 7 réactions + contre 2 G 12 réactions + contre plus de 2 G	GM1 (59) GT1b (34) GM2 (26) GD1b (25) GM3 (22) GQ1b (22) GD1a (21)	GM1 (25) GM2 (19) GT1b et GQ1b (16,6) GD1b (15) GD1a (12,4) GM3 (8)	
Conrad <i>et al.</i> , 2007	77 NPAI aiguë ou chronique	60 donneurs de sang 30 LED	Immunodot ³⁶	GM1, GM2, GM3, GM4, GD1a, GD1b, GD2, GD3, GT1a, GT1b, GQ1b	97,4 % contre au moins 1 G	GM1 (22,1) GT1a (32,5) GQ1b (19,5)	GM1 (37,7) GT1a (23,4) GM2 (18,2)	12,2 % (IgG ou IgM) contre au moins 1 G

Abréviations : CMV : cytomégalovirus; G : ganglioside; LED : lupus érythémateux disséminé; N : nombre total de patients; n : nombre de patients positifs; NNAI : neuropathie non autoimmune; NPAI : neuropathie autoimmune; NS : non signalé; PDIC : polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique; SAL : sclérose amyotrophique latérale; SGB : syndrome de Guillain-Barré.

*Il s'agit de sérums testés avec des profils obtenus avec la méthode immunodot « maison » : 12 profils de type IgG : 5 profils GM1, GD1b; 1 profil GD1a, GT1a, GQ1b; 1 profil GD1a, GD1b, GT1b, GQ1b; 1 profil GT1a; 4 profils GT1a et GQ1b et 21 profils de type IgM : 12 profils GD1b, GD3, GT1b, GQ1b; 3 profils GM1 et GD1b; 1 profil GD1a et GT1b; 2 profils GM2 ; 1 profil sulfatides >GD1b>GM1; 1 profil GM1>GD1b; 1 profil GM1 et GD1b (IgG et IgM). Ces sérums sont analysés avec les trousses EUROLINE (EUROIMMUN), Generic Assay et Ingen. Les résultats obtenus pour chacune de ces trousses représentent les profils attendus correspondant à ceux obtenus par la méthode « maison ».

³⁶ Trousse commerciale développée en collaboration avec Attomol GmbH (Lipten, Allemagne), GA Generic Assays GmbH (Dahlewitz, Allemagne) et René-Louis Humbel (LLIP Laboratoire Luxembourgeois d'Immuno-Pathologie).

Caudie et ses collaborateurs [2013] ont analysé le profil de patients sélectionnés avec des profils hautement spécifiques (fortement positifs) d'une neuropathie périphérique par méthode immunodot « maison » pour en faciliter la comparaison avec d'autres trousses commerciales (Generic Assay, Ingen et EUROIMMUN). Les résultats (voir le tableau A2 en annexe) ont été comparés selon des critères de positivité minimaux et recommandés (voir le tableau A1 en annexe). La méthode immunodot « maison » a permis de détecter deux types de profil (IgG³⁷ et IgM³⁸) décrits dans des travaux ultérieurs [Quittard-Pinon, 2012]. Cinq gangliosides étaient immunodominants et sont inclus dans tous les tests (GM1, GM2, GD1a, G1b et GQ1b).

Selon les résultats obtenus, les trousses EUROLINE (EUROIMMUN) et Ingen ont des sensibilités de 39,4 % et de 42,4 % respectivement, alors que la technique immunodot (Generic assays) et la méthode « maison » présentent une sensibilité de 100 %. Pour la trousse EUROLINE (EUROIMMUN), plusieurs lignes étaient absentes sur les bandelettes ou l'intensité de la coloration des lignes visibles était très faible comparativement aux autres trousses et à la méthode « maison ». Dans leur publication précédente [Quittard-Pinon, 2012], les auteurs de l'étude suggèrent que la sensibilité de la trousse EUROLINE (EUROIMMUN) pourrait être améliorée par l'utilisation de faible dilution et celle de la trousse Ingen par une augmentation du volume de sérum [Caudie *et al.*, 2013].

Tous les tests évalués ont identifié des anticorps dirigés contre un ou plusieurs gangliosides, mais pas nécessairement contre tous les gangliosides attendus. Les trousses EUROLINE (EUROIMMUN) et Ingen se sont avérées moins spécifiques. Les résultats de cette étude montrent un besoin de standardisation des trousses commerciales disponibles [Caudie *et al.*, 2013; Quittard-Pinon, 2012].

La sensibilité de la trousse EUROLINE (EUROIMMUN) était toute aussi faible dans l'analyse de Meena et ses collaborateurs [2010]. Une réaction positive contre tout le panel de gangliosides a été observée pour 4 échantillons seulement. Chez 31,7 % et 97,4 % des patients, la méthode immunodot « maison » a détecté des anticorps anti-gangliosides contre au moins un ganglioside [Caudie *et al.*, 2011; Conrad *et al.*, 2007].

Spécificité

La spécificité de la méthode immunodot varie de 87,8 % à 100 % pour les antigangliosides de type IgG [Caudie *et al.*, 2013 et 2011; Conrad *et al.*, 2007], la spécificité de la trousse EUROIMMUN étant de 100 % [Caudie *et al.*, 2013]. Les anticorps antigangliosides de type IgM, anti-GM1, anti-GD1b et anti-GM2 sont détectés dans une étude [Caudie *et al.*, 2011].

En résumé, la majorité des études conclut à la nécessité de tester un large éventail de gangliosides par méthode immunodot pour déterminer la réactivité des anticorps avec différents déterminants glycolipidiques. La trousse Generic Assay et une méthode immunodot « maison » utilisée dans une étude [Caudie *et al.*, 2013] présentent une sensibilité de 100 %. La sensibilité de la trousse EUROLINE (EUROIMMUN) est de 39,4 % avec une très bonne spécificité (100 %).

³⁷ 5 profils GM1, GD1b; 1 profil GD1a, GT1a, GQ1b; 1 profil GD1a, GD1b, GT1b, GQ1b; 1 profil GT1a; 4 profils GT1a et GQ1b.

³⁸ 12 profils GD1b, GD3, GT1b, GQ1b; 3 profils GM1 et GD1b; 1 profil GD1a et GT1b; 2 profils GM2 ; 1 profil sulfatides >GD1b>GM1; 1 profil GM1>GD1b; 1 profil GM1 et GD1b (IgG et IgM).

Détection des anti-MAG par immunofluorescence indirecte

Les résultats de trois études [Matà *et al.*, 2011, Caudie *et al.*, 2006, Takatsu *et al.*, 1985] confirment la présence d'anti-MAG par IFI chez de 61 % à 100 % des patients atteints de neuropathie démyélinisante et une spécificité de la méthode de 78 % à 100 %. Dans deux autres études [Jaskowski *et al.*, 2007; Van den Berg *et al.*, 1996], les anticorps anti-myéline (anti-MAG et SGPG) ont été décelés entre 92,5 % et 94 % des cas avec une spécificité de 94,3 % [Jaskowski *et al.*, 2007] (voir le tableau 4).

Tableau 4 Fréquence des anticorps anti-MAG (IgM) détectés par immunofluorescence indirecte

ÉTUDE	Nbre DES PATIENTS DIAGNOSTIC	Nbre DES TÉMOINS DIAGNOSTIC	POSITIFS n/N (%)	NÉGATIFS %
Matà <i>et al.</i> , 2011	20 PND	236 : 36 gammopathies monoclonales associées à une neuropathie sans anti-MAG, 100 autres maladies auto-immunes 100 maladies neurologiques non inflammatoires	20/20 (100)	100
Jaskowski <i>et al.</i> , 2007	40 NPAI	100 volontaires sains	37/40* (92,5)	94,3
Caudie <i>et al.</i> , 2006	117 PND	102 : 15 cas de neuropathies associées à une IgM monoclonale à forte activité anti-ganglioside GM1 9 cas de neuropathies avec IgM monoclonale à forte activité anti-gangliosides disialylés 17 cas de neuropathies périphériques avec IgM polyclonales anti-gangliosides 61 cas de neuropathies sans anticorps	NR (83)	95
Van den Berg <i>et al.</i> , 1996	16 PND	NS	15/16 (94)	
Takatsu <i>et al.</i> , 1985	28 PND	68 : 21 cas d'IgM sans évidence clinique de neuropathie 33 cas de polyneuropathies sans IgM 14 sujets sains.	17/28 (61)	78

Abréviations : N : nombre total de patients; n : nombre de patients positifs; NPAI : neuropathie auto-immune; NS : non signalé; PND : Polyneuropathie démyélinisante.

*La sensibilité a été calculée sur 40 sérums positifs issus de la méthode *Western blot* sur tissu cérébral humain.

5.3 Validité analytique (ou technique)

PARAMÈTRE	PRÉSENCE	ABSENCE	SANS OBJET
Répétabilité			
Reproductibilité	X		
Sensibilité analytique			
Spécificité analytique	X		
Effet de matrice			
Concordance	X		
Corrélation entre test et comparateur	X		

5.3.1 Reproductibilité

Détection des anti-gangliosides par méthode immunodot

La monographie de la trousse EUROLINE [EUROIMMUN, 2008a; 2008b] et une étude [Quittard-Pinon, 2012] indiquent une bonne reproductibilité de la méthode immunodot, sans toutefois fournir de données.

Détection des anti-MAG (*Myelin-Associated Glycoprotein*) par immunofluorescence

La monographie du fabricant indique que 2 échantillons de sérums ont été utilisés pour tester la reproductibilité intra-essai (10 analyses parallèles) et inter-essai en 5 séries (testées en double). La reproductibilité inter-lot a été testée sur deux échantillons de sérum différents et 3 lots différents. Les résultats sont présentés selon des niveaux d'intensité de fluorescence de 0 (pas de fluorescence spécifique) à 5 (fluorescence extrêmement forte). Dans tous les cas, la déviation du niveau d'intensité de fluorescence n'excède pas ± 1 niveau pour tous les échantillons testés [EUROIMMUN, 2012].

5.3.2 Spécificité analytique

Interférence

Les trousse du fabricant pour la détection des anti-gangliosides par méthode immunodot et des anti-MAG par IFI ne rapportent aucune interférence avec des échantillons hémolysés, lipémiques et ictériques [EUROIMMUN, 2008a; 2008b].

Réactivité croisée

Les monographies du fabricant pour la détection des anti-gangliosides par méthode immunodot et des anti-MAG par IFI indiquent l'absence de réaction croisée observée avec d'autres autoanticorps [EUROIMMUN, 2012; 2008a; 2008b].

Corrélation

Détection des anti-MAG (Myelin-Associated Glycoprotein) par immunofluorescence indirecte

Matà et ses collaborateurs [2011] ont comparé les méthode IFI et ELISA (Bühlmann) sur 20 cas de de polyneuropathie démyélinisante à activité anti-MAG. Le coefficient de corrélation de Spearman r est de 0,75 ($p = 0,02$).

Concordance

Concordance des résultats d'anti-MAG obtenus avec la méthode *Western blot* (MAG purifié extrait de cervelet humain) et la méthode IFI (substrat : coupe de nerf périphérique :

93,3 %); ELISA (MAG extrait de cervelet humain : 89,3 %) et *Western blot* (MAG extrait de cervelet de singe : 85,3 %) [Jaskowski *et al.*, 2007].

5.4 Recommandations d'autres organismes

Le seul guide de pratique répertorié est celui de l'European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society, qui a établi les critères suivants concernant la polyneuropathie démyélinisante à anti-MAG :

- la recherche d'anticorps anti-MAG doit être considérée dans tous les cas de polyneuropathie démyélinisante à IgM. En cas de résultats négatifs, la recherche d'anticorps (IgM) contre d'autres antigènes neuronaux, y compris les gangliosides GQ1b, GM1, GD1a et GD1b et SGPG, peut être envisagée. La présence de ces anticorps augmente seulement la probabilité d'un lien pathogénique entre la paraprotéine et la neuropathie.
- un lien de causalité entre la présence de la protéine sérique monoclonale et le diagnostic de neuropathie démyélinisante est très probable si l'on retrouve la présence de la paraprotéine de type IgM (MGUS ou maladie de Waldeström) et des titres élevés d'anticorps anti-MAG ou à la biopsie de nerfs, on décèle des anticorps de type IgM ou des dépôts de compléments sur la myéline [EFNS/PNS, 2010].

6 RÉPERCUSSIONS POSSIBLES DE L'INTRODUCTION DE L'ANALYSE

6.1 Effet sur les ressources matérielles et humaines : Il n'a pas été analysé.

6.2 Conséquences économiques de l'introduction de l'analyse dans le système de la santé et des services sociaux québécois

Elles n'ont pas été analysées.

6.3 Principaux enjeux organisationnels, éthiques ou autres (social, juridique, politique)

Ils n'ont pas été analysés.

7 EN BREF

7.1 Pertinence clinique

Détection des anti-gangliosides par méthode immunodot

La détection des autoanticorps anti-gangliosides (IgG et IgM) permet de confirmer l'origine auto-immune des neuropathies périphériques, de repérer le ganglioside immunodominant, de différencier les entités immunocliniques et d'offrir le traitement immunomodulateur le plus adapté.

Détection des anti-MAG (*Myelin-Associated Glycoprotein*) par immunofluorescence indirecte

La détection des anti-MAG (IgM) est une analyse utile au diagnostic de neuropathie démyélinisante associée aux gammopathies monoclonales.

7.2 Validité clinique

Détection des anti-gangliosides par méthode immunodot

La trousse EUROLINE (EUROIMMUN) a une faible sensibilité clinique pour la détection des anti-gangliosides dans le cas de neuropathies périphériques auto-immunes. Sa spécificité est toutefois de 100 % et comparable aux autres trousses. La méthode immunodot, selon une méthode « maison », présente une bonne performance clinique en termes de sensibilité et spécificité.

Détection des anti-MAG (*Myelin-Associated Glycoprotein*) par immunofluorescence indirecte

Les données disponibles indiquent une sensibilité variable de 61 % à 100 % et une spécificité de 78 % à 100 %.

7.3 Validité analytique

Très peu d'information issue des monographies du fabricant et de rares études suggèrent une bonne performance analytique de la méthode immunodot pour la détection des anti-gangliosides et de l'IFI pour la détection des anti-MAG.

7.4 Recommandations d'autres organismes

La recherche d'anticorps anti-MAG doit être considérée dans tous les cas de polyneuropathie démyélinisante à IgM monoclonale [EFNS/PNS, 2010].

8 AVIS EN BREF DE L'INESSS

Détection des autoanticorps antineuronaux : anti-gangliosides et anti-MAG

Statut de la technologie diagnostique

- ☒ Établie
- ☐ Innovatrice
- ☐ Expérimentale (pour la recherche uniquement)
- ☐ Remplacement de la technologie _____ qui devient obsolète

Recommandation de l'INESSS

- ☐ Avis de recommandation d'introduction
- ☐ Avis de refus d'introduction
- ☒ Avis de réévaluation sur réception d'une demande complète (voir Note)

Recommandation additionnelle

- ☐ Lien à faire avec l'inscription de médicaments, si test compagnon
- ☐ Décision de production d'un guide d'usage optimal
- ☐ Production d'indicateurs dans le cas d'un besoin de vigilance

NOTE

Les analyses (anti-MAG et anti-GM1) étaient inscrites dans le Répertoire du CUSM et codées 20687 (Anticorps tissulaires ou cellulaires). Ce code a été retiré de la version 2014-2015 du *Répertoire québécois*.

La personne-ressource contactée au laboratoire central de l'Hôpital Royal Victoria nous a informés que l'analyse n'est plus disponible dans son laboratoire en raison d'un volume insuffisant pour garantir l'expertise et assurer la qualité. Les analyses sont actuellement envoyées à Calgary (Alberta), au laboratoire du Dr Fritzler (Mitogen Advanced Diagnostics).

RÉFÉRENCES

- Azhary H, Farooq MU, Bhanushali M, Majid A, Kassab MY. Peripheral neuropathy: Differential diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2010;81(7):887-92.
- Caudie C, Quittard Pinon A, Bouhour F, Vial C, Garnier L, Fabien N. Comparison of commercial tests for detecting multiple anti-ganglioside autoantibodies in patients with well-characterized immune-mediated peripheral neuropathies. *Clin Lab* 2013;59(11-12):1277-87.
- Caudie C, Quittard Pinon A, Taravel D, Sivadon-Tardy V, Orlikowski D, Rozenberg F, et al. Preceding infections and anti-ganglioside antibody profiles assessed by a dot immunoassay in 306 French Guillain-Barré syndrome patients. *J Neurol* 2011;258(11):1958-64.
- Caudie C, Kaygisiz F, Jaquet P, Petiot P, Gonnaud PM, Antoine JC, Vial C. Les autoanticorps IgM anti-MAG par Elisa Bühlmann : apport diagnostique dans 117 neuropathies périphériques auto-immunes associées à une IgM monoclonale à activité anti-SGPG/SGLPG. *Ann Biol Clin (Paris)* 2006;64(4):353-9.
- Conrad K, Schneider H, Ziemssen T, Talaska T, Reinhold D, Humbel RL, Roggenbuck D. A new line immunoassay for the multiparametric detection of antiganglioside autoantibodies in patients with autoimmune peripheral neuropathies. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1109:256-64.
- EUROIMMUN. Neurology mosaics: Instructions for the indirect immunofluorescence test. FA_1111-1_A_UK_C12.doc. Version: 23/03/2012. Lübeck, Allemagne : EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG; 2012.
- EUROIMMUN. Antibodies against gangliosides (IgG). Test instruction for the Ganglioside Profile 2 EUROLINE. DL_1130-2G_A_UK_C06. Version 07/05/2008. Lübeck, Allemagne : EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG; 2008a.
- EUROIMMUN. Antibodies against gangliosides (IgM). Test instruction for the Ganglioside Profile 2 EUROLINE. DL_1130-2m_A_UK_C06. Version 07/05/2008. Lübeck, Allemagne : EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG; 2008b.
- European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS). European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraneoplastic demyelinating neuropathies. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – First revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15(3):185-95.
- Goetz J et Humbel R-L. Neuropathies périphériques auto-immunes. *Revue Francophone des Laboratoires* 2008;(404-bis):17-20.
- Gorenjac M. Clinical and diagnostic role of ganglioside antibody testing. *eJIFCC* 2004;15(3). Disponible à : <http://www.ifcc.org/ifccfiles/docs/150309200414.pdf>.

- Jaskowski TD, Prince HE, Greer RW, Litwin CM, Hill HR. Further comparisons of assays for detecting MAG IgM autoantibodies. *J Neuroimmunol* 2007;187(1-2):175-8.
- Kaida K, Ariga T, Yu RK. Antiganglioside antibodies and their pathophysiological effects on Guillain-Barré syndrome and related disorders—A review. *Glycobiology* 2009;19(7):676-92.
- Kusunoki S et Kaida K. Antibodies against ganglioside complexes in Guillain-Barré syndrome and related disorders. *J Neurochem* 2011;116(5):828-32.
- Latov N. Diagnosis and treatment of chronic acquired demyelinating polyneuropathies. *Nat Rev Neurol* 2014;10(8):435-46.
- Lehmann HC, Meyer Zu Horste G, Kieseier BC, Hartung HP. Pathogenesis and treatment of immune-mediated neuropathies. *Ther Adv Neurol Disord* 2009;2(4):261-81.
- Matà S, Ambrosini S, Mello T, Lolli F, Minciacchi D. Anti-myelin associated glycoprotein antibodies recognize HNK-1 epitope on CNS. *J Neuroimmunol* 2011;236(1-2):99-105.
- Meena AK, Archana AD, Reddy GC, Ramakrishna D, Rao P. Antiganglioside antibodies in sub types of Guillain-Barré syndrome in an Indian population. *J Med Sci* 2010;10(5):138-42.
- Pihan M, Decaux O, Marcorelles P, Bahun-Riedinger I, Lemerrier S, Gainche-Salmon A, Doncker AV. Neuropathies associées à une IgM monoclonale anti-MAG. *Rev Med Interne* 2012;33(12):686-92.
- Quittard-Pinon A. Détection des autoanticorps anti-gangliosides associés aux neuropathies périphériques auto-immunes : évaluation de 4 tests commerciaux [thèse]. Lyon, France : Université Claude Bernard Lyon 1, Faculté de Pharmacie; 2012. Disponible à : <http://n2t.net/ark:/47881/m6x34vhq>.
- Steck A, Yuki N, Graus F. Antibody testing in peripheral nerve disorders. *Handb Clin Neurol* 2013;115:189-212.
- Takatsu M, Hays AP, Latov N, Abrams GM, Nemni R, Sherman WH, et al. Immunofluorescence study of patients with neuropathy and IgM M proteins. *Ann Neurol* 1985;18(2):173-81.
- Van den Berg L, Hays AP, Nobile-Orazio E, Kinsella LJ, Manfredini E, Corbo M, et al. Anti-MAG and anti-SGPG antibodies in neuropathy. *Muscle Nerve* 1996;19(5):637-43.
- Willison HJ et Yuki N. Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies. *Brain* 2002;125(Pt 12):2591-625.

ANNEXE A

Tableau A1 Critères de positivité minimaux et recommandés

DIAGNOSTIC CLINIQUE	CRITÈRES DE POSITIVITÉ RECOMMANDÉS	CRITÈRES DE POSITIVITÉ MINIMUMS BASÉS SUR UN PROFIL INCLUANT 5 GANGLIOSIDES IMMUNODOMINANTS
SGB avec ophtalmoplégie	GQ1b et GD1a /GT1a/GT1b additionnel (IgG)	GQ1b (IgG)
SGB : neuropathie axonale motrice aiguë	GM1, GD1a et GT1a/ GT1b additionnel (IgG)	GM1 et GD1a (IgG)
SGB : neuropathie axonale motrice et sensitive aiguë	GM1, GD1a, GD1b et GT1a/GT1b (IgG)	GM1, GD1a and GD1b (IgG)
SFM	GT1a et GQ1b (IgG)	GQ1b (IgG)
SGB post-infection à cytomégalovirus	GM2 (IgM)	GM2 IgM
Neuropathie périphérique motrice chronique à IgM	GM1 et GD1b	Titres élevés de GM1 avec IgM monoclonal
CANOMAD	GD1b, GD3, GT1b, GQ1b IgM	Titres élevés d'anticorps (IgM) : GQ1b et un disialyléangliosides entre : GD1b, GD2, GD3, GT1a, GT1b
Neuropathie multifocale motrice avec bloc de conduction	GM1et GD1b IgM	GM1 (IgM)

Abréviations : CANOMAD (Chronic Ataxic Neuropathy, Ophthalmoplegia, Monoclonal IgM protein, cold Agglutinins and Disialosyl antibodies); SGB : Guillain-Barré, SFM : Miller-Fisher.

Source : Caudie *et al.*, 2013.

Tableau A2 Nombre d'échantillons positifs selon les critères de positivité minimaux et recommandés obtenus par méthode immunodot « maison » et 3 troussees commerciales [Caudie *et al.*, 2013]

Formes cliniques	Nombre d'échantillons (Type Ig)	Profil de gangliosides	Critères de positivité minimaux				Critères de positivité recommandés			
			Immudot maison N	Immudot (Generic Assay) N	Immunodot (Ingen) N	Immudot (EUROIMMUN) N	Immudot maison N	Immudot (Generic Assay) N	Immunodot (Ingen) N	Immudot (EUROIMMUN) N
NAAMS et NAMA	6 (IgG)	Anti-GM1 > GD1b	6	6	3	1	6	6	3	1
SFM	4 (IgG)	GQ1b	4	4	2	3	0	4	1	0
SGB avec ophtalmoplégie	1 (IgG)	GD1a, GQ1b	1	1	0	0	0	1	0	0
	1 (IgG)	GD1a, GD1b, GT1b, GQ1b	1	1	0	0	1	1	0	0
SGB post-infectieux à CMV	2 (IgM)	GM2	2	2	2	2	2	2	2	2
SGB post-infectieux à CJ avec forme axonale motrice	1 (IgM et IgG)	GM1 et GD1b	1	1	0	0	1	1	0	0
Total	15		15 (100 %)	15 (100 %)	7 (47 %)	6 (40 %)	10 (67 %)	15 (100 %)	6 (40 %)	3 (20 %)
Syndrome de CANOMAD	12 (IgM-monoclonal)	GD1b, GD3, GT1b	12	12	6	5	12	10	3	0
NMC	3 (IgM-monoclonal)	GM1, GD1b	3	3	2	1	3	3	2	1
NMC avec lymphome	1 (IgM-monoclonal)	GD1a, GT1b	1	1	1	1	1	1	1	1
NSC	1 (IgM-monoclonal)	Anti-sulfatides > GD1b > GM1	1	1	1	1	1	1	1	1
NMM	1 (IgM-monoclonal)	GM1 > GD1b	1	1	0	0	1	0	0	0
Total	18		18 (100 %)	18 (100 %)	10 (55,5 %)	8 (44,4 %)	18 (100 %)	15 (83 %)	7 (39 %)	3 (17 %)

Abréviations : CANOMAD (Chronic Ataxic Neuropathy, Ophthalmoplegia, Monoclonal IgM protein, cold Agglutinins and Disialosyl antibodies); CJ : Campylobacter jejuni, CMV : cytomégalovirus; N : nombre d'échantillons positifs; NAAMS : neuropathie axonale motrice et sensitive aiguë; NAMA : neuropathie axonale motrice aiguë; NMC : neuropathie motrice chronique; NMM : neuropathie multifocale motrice avec bloc de conduction; NSC : neuropathie sensitive chronique; SGB : syndrome de Guillain-Barré; SFM : syndrome de Miller-Fisher.