

PROFIL SÉROLOGIQUE DE L'HÉPATITE AUTO-IMMUNE PAR LINEBLOT (RÉFÉRENCE – 2014.03.10)

Avis d'évaluation

1 INFORMATION GÉNÉRALE

- 1.1 Demandeurs :** CHU Ste-Justine
- 1.2 Date de transmission des demandes d'examen au MSSS :** 30 septembre 2014
- 1.3 Date de réception des demandes à l'INESSS :** 3 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.

2 TECHNOLOGIE, SOCIÉTÉ ET LICENCE

- 2.1 Nom de la technologie :** Profil sérologique par lineblot.
- 2.2 Description brève de la technologie et précisions techniques et cliniques**

La trousse d'analyse EUROLINE Autoimmune Liver Diseases (IgG) (EUROIMMUN MEDIZINISCHE LABORDIAGNOSTIKA AG, Lübeck, Allemagne)³⁹ utilise la technique lineblot pour la détection semi-quantitative des autoanticorps sériques dirigés contre neuf antigènes associés aux maladies hépatiques auto-immunes. Les autoanticorps dirigés contre les antigènes AMA-M2, M2-3E (BPO), Sp100, PML et gp210 sont associés à la cirrhose biliaire primitive (CBP⁴⁰), les autoanticorps anti-LKM1, anti-LC1 et anti-SLA/LP sont associés à

³⁹ Aux fins d'alléger le texte, nous utiliserons « EUROLINE » pour référer à la trousse d'analyse EUROLINE Autoimmune Liver Diseases (IgG) (EUROIMMUN MEDIZINISCHE LABORDIAGNOSTIKA AG, Lübeck, Allemagne).

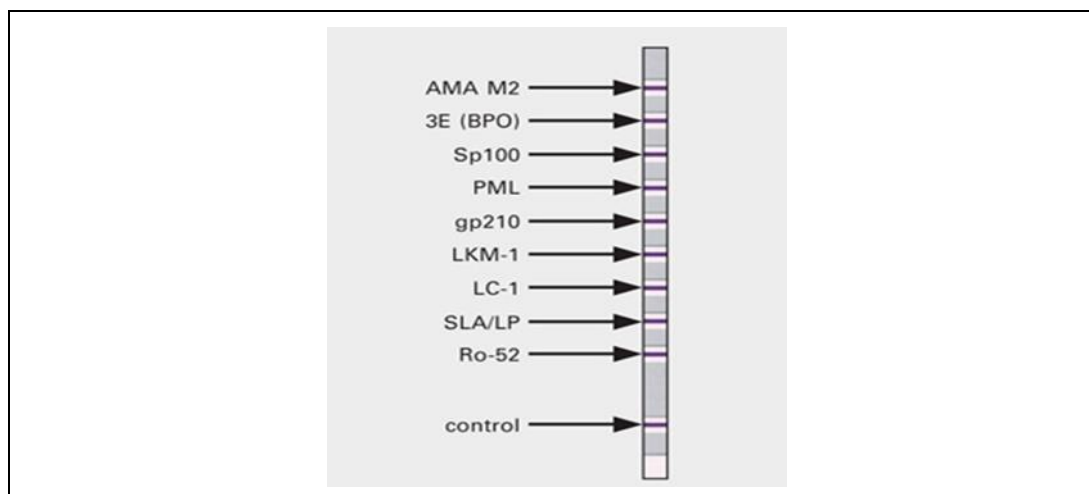
⁴⁰ En anglais, PBC : *Primary Biliary Cirrhosis*.

l'hépatite auto-immune (HAI⁴¹) et les autoanticorps anti-Ro-52 sont associés aux maladies auto-immunes rhumatismales et à l'HAI.

L'analyse par lineblot (ou *Line immunoassay*) est une méthode immunochimique qui permet de réaliser la détection de plusieurs autoanticorps simultanément dans les mêmes conditions (analyse multiplexe), comparativement à l'ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), qui est une méthode immunochimique courante réalisée en plaques de 96 puits pour la détection d'un analyte à la fois.

Les antigènes purifiés sont préabsorbés en courtes stries parallèles sur des bandelettes (voir la figure 1). Dans un premier temps, chaque échantillon de sérum préalablement dilué selon les instructions de la trousse est incubé avec une bandelette afin de permettre la fixation des autoanticorps spécifiques présents dans le sérum aux antigènes de la bandelette⁴². Les autoanticorps non fixés à la bandelette sont lavés puis, une seconde période d'incubation est réalisée en présence d'un anticorps de détection couplé à la phosphatase alcaline. Les anticorps non fixés à la bandelette sont à nouveau lavés préalablement à la troisième incubation en présence d'une solution de substrat-chromogène. La réaction du substrat avec la phosphatase alcaline permettra le développement d'une coloration d'intensité proportionnelle au titre en autoanticorps sur la strie correspondante. L'évaluation des résultats peut être visuelle ou automatisée. Dans ce dernier cas, les bandelettes sont numérisées et analysées à l'aide du logiciel EUROLiNEscan (EUROIMMUN). Les résultats sont exprimés en échelle de gris (*grey scale units*) selon l'intensité des stries obtenues. Une valeur de 0 à 5 est associée à un résultat négatif, de 6 à 10 à un résultat limite, de 11 à 25 ou de 26 à 50 (+ ou ++) à un résultat positif et > 50 à un résultat fortement positif.

Figure 1 Représentation schématique d'une bandelette de la trousse EUROLiNE



Source : EUROIMMUN. EUROLiNE: Profile Autoimmune Liver Diseases [site Web]. Disponible à : http://www.euroimmun.de/index.php?id=aak_gegen_leberantigene&L=1.

2.3 Société ou développeur

La compagnie EUROIMMUN MEDIZINISCHE LABORDIAGNOSTIKA AG (Lübeck, Allemagne) fabrique la trousse EUROLiNE Autoimmune Liver Diseases (IgG), l'appareil EUROBlotMaster

⁴¹ En anglais, AIH : *Autoimmune Hepatitis*.

⁴² Les étapes d'incubation et de lavage sont réalisées à l'aide de l'appareil EUROBlotMaster (EUROIMMUN).

nécessaire à l'incubation des bandelettes et le logiciel EUROLineScan utilisé pour l'analyse des résultats.

2.4 Licence : Ne s'applique pas.

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

2.6 Statut d'homologation (Santé Canada, FDA)

- Trousse EUROLINE Autoimmune Liver Disease (IgG) (cat # DL 1300-1601-4G) Santé Canada (n° 82484) 2010-04-08.
- EUROBlotMaster : Santé Canada (n° 80267) 2009-07-21 (EUROBlotMaster), 2013-02-01 (EUROBlotMaster 44).
- EUROLineScan : Santé Canada (n° 78982) 2009-02-04.

2.7 Valeur pondérée : 66,22.

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

3.1 Patients ciblés

Patients adultes et pédiatriques avec suspicion d'hépatite auto-immune, pour le diagnostic différentiel d'hépatites aiguës ou chroniques, dans les cas d'hépatite C chronique atypiques ou en situation de rejet chronique post-transplantation hépatique.

3.2 Description de la maladie visée

Les maladies hépatiques auto-immunes représentent un large éventail de désordres qui peuvent affecter les hépatocytes dans les cas d'HAI ou les cholangiocytes⁴³ dans la CBP et la cholangie sclérosante primitive (CSP⁴⁴) [Achenza *et al.*, 2012].

L'HAI est une maladie hépatique inflammatoire chronique caractérisée par des niveaux élevés de transaminases (AST, ALT⁴⁵), d'immunoglobulines G (IgG) et d'autoanticorps ainsi que par la présence d'inflammation hépatocellulaire ou hépatite d'interface⁴⁶. L'HAI est classée en deux types, selon le profil d'autoanticorps sériques détectés. Le type 1 est associé à la présence d'anticorps antinucléaires (*anti-nuclear antibody*, ANA), d'anticorps anti-antigène hépatiques solubles (*anti-soluble liver antigen antibody*, SLA) ou d'anticorps anti-muscle lisse (*anti-smooth muscle antibody*, SMA), alors que le type 2 est associé à la présence d'anticorps anti-LKM1 (*anti-liver-kidney-microsomal type 1*) et anti-LC1 (*anti-liver cytosol type 1*) [Liberal *et al.*, 2013; Achenza *et al.*, 2012; Alvarez *et al.*, 1999]. Outre les autoanticorps dits conventionnels pour le diagnostic de l'HAI (ANA, SMA, anti-LKM1, anti-LC1) [Manns *et al.*, 2010], certains sous-types d'anticorps antinucléaires peuvent être mesurés afin d'aider au diagnostic d'autres maladies hépatiques auto-immunes (p. ex. anti-Sp100, anti-gp210 et AMA)⁴⁷ [Grunwald *et al.*, 2014; Lindor *et al.*, 2009].

⁴³ Les cholangiocytes sont des cellules épithéliales qui tapissent les canaux biliaires dont la principale fonction est la transformation de la bile [Tabibian *et al.*, 2013].

⁴⁴ En anglais, PSC : *Primary Sclerosing Cholangitis*.

⁴⁵ AST : aspartate-transaminase; ALT : alanine-transaminase.

⁴⁶ Infiltration massive de lymphocytes et de plasmocytes dans le tissu hépatique au niveau portal, péri-portal ou para-septal [Floreani *et al.*, 2013].

⁴⁷ AMA : *anti-mitochondrial antibody*.

La présence d'autoanticorps n'est toutefois pas spécifique aux maladies hépatiques auto-immunes puisqu'ils sont parfois détectés dans les cas d'hépatite alcoolique, de stéatose hépatique non alcoolique (*non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD) et d'hépatites virales [Gleeson et Heneghan, 2011]. On peut également observer la présence d'autoanticorps dans les cas d'hépatite toxique (induite par un médicament ou un produit chimique toxique) [Castiella *et al.*, 2014] et lors d'une HAI dite *de novo* par suite d'une transplantation hépatique (à cause d'une maladie hépatique non auto-immune) [Fiel et Schiano, 2012; Mieli-Vergani et Vergani, 2004].

Aucun symptôme ou présentation clinique explicite ne permet d'identifier directement l'HAI. Ainsi le diagnostic repose sur une combinaison de caractéristiques biochimiques, immunologiques et histologiques concordantes avec l'exclusion des autres maladies hépatiques (diagnostic d'exclusion). À titre d'exemple, l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) (voir l'annexe A) présente l'algorithme diagnostique de l'HAI et d'autres maladies hépatiques auto-immunes sur la base du profil sérologique du patient [Manns *et al.*, 2010]. Le diagnostic peut également être guidé à l'aide des critères établis par l'International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) qui incluent les titres sériques en autoanticorps ANA, SMA, SLA et LKM1 déterminés par immunofluorescence indirecte sur coupes de tissus (foie, rein et estomac de rat) [Hennes *et al.*, 2008; Alvarez *et al.*, 1999] (voir l'annexe B). Ces critères permettent de différencier les patients atteints d'HAI de ceux souffrant d'autres maladies hépatiques, mais aussi de discriminer entre l'HAI de types 1 et 2.

Épidémiologie

L'HAI est principalement une maladie pédiatrique : 40 % des cas de type 1 et 80 % des cas de type 2 sont diagnostiqués avant l'âge de 18 ans (âge moyen à l'apparition de la maladie : 10 ans et 6,5 ans, respectivement) [Alvarez, 2006; Gregorio *et al.*, 1997]. La prévalence de l'HAI est de 10 à 20 cas/100 000 individus et est plus fréquente chez les femmes [Grunwald *et al.*, 2014]. Toutefois, la prévalence de l'HAI au Québec est inconnue (information du demandeur).

Pronostic et traitement

La plupart des cas d'HAI réagissent bien à un traitement immunosuppresseur. Le traitement doit être initié dès que possible et maintenu suffisamment longtemps pour réduire la probabilité de rechute [Alvarez, 2006]. Dans les cas d'hépatite grave ou de cirrhose, la transplantation hépatique est la seule approche thérapeutique, avec une survie à 5 ans de 80 % [Zhang *et al.*, 2014].

3.3 Nombre de patients visés

Au cours des deux dernières années, le laboratoire de recherche du Dr Alvarez a effectué une moyenne de 402 analyses par année (anti-SLA, anti-LKM1, anti-LC1). Sur cette base, le demandeur estime que de 400 à 600 analyses par année seront effectuées pour un nombre total prévu de 1200 à 1800 analyses au cours des trois prochaines années.

3.4 Spécialités médicales et autres professionnels concernés

Gastroentérologie, hépatologie, immunologie.

3.5 Modalités d'administration du test

Les prélèvements sanguins sont effectués dans les centres respectifs avec tube pour sérum (sans anticoagulant). Les échantillons sont centrifugés et décantés et le sérum est acheminé

au CHU Sainte-Justine selon les recommandations standard. L'analyse sera réalisée au laboratoire de virologie-sérologie.

4 CONTEXTE TECHNOLOGIQUE

4.1 Nature de la technologie diagnostique

L'analyse du profil sérologique de l'hépatite auto-immune remplace l'analyse anti-LKM (*anti-liver-kidney microsomes*) actuellement disponible dans le *Répertoire* (code 20699; VP : 12,8). L'analyse anti-LKM est réalisée au CHUM par la technique ELISA.

4.2 Brève description de la situation technologique actuelle

Historiquement, la biopsie hépatique a été l'étalon-or pour le diagnostic des différentes maladies hépatiques auto-immunes. Elle permettait d'obtenir des informations sur l'étiologie, le degré d'inflammation et le stade de fibrose [Grunwald *et al.*, 2014]. La biopsie hépatique est une procédure invasive à risque d'erreurs d'échantillonnage et de variations d'interprétation. Les tests non invasifs actuellement disponibles (détection de marqueurs sériques, techniques d'imagerie) permettent de compléter les informations issues de la biopsie [Grunwald *et al.*, 2014; Regev *et al.*, 2002].

L'immunofluorescence indirecte (IFI) sur coupes non préservées de foie, de rein et d'estomac de rat a été longtemps considérée comme l'étalon-or pour la détection de certains autoanticorps associés aux maladies hépatiques auto-immunes (AMA, SMA, ANA, anti-LKM1, anti-LC1) [Vergani *et al.*, 2004]. Cependant, cette technique est longue à réaliser, est observateur-dépendante et les résultats sont parfois difficiles à interpréter. Les méthodes ELISA et immunoblot (de type lineblot) actuellement disponibles sont en mesure de surmonter les limitations de l'IFI et sont plus rapides [Villalta *et al.*, 2014b].

Actuellement, au Québec, les analyses des anti-LKM1, anti-LC1 et anti-SLA/LP sont faites, par ELISA, au CHUM (anti-LKM) et au laboratoire de recherche du centre demandeur. Ces trois analyses pourront être réalisées avec la trousse EUROLINE. Les résultats des six autres autoanticorps associés à la CBP [AMA-M2, anti-M2-3E (BPO), anti-Sp100, anti-PML, anti-gp210, anti-Ro52] générés avec la trousse EUROLINE ne seront pas fournis par le centre demandeur⁴⁸. Ainsi, les données probantes s'y rattachant ne sont pas décrites dans le présent avis d'évaluation.

4.3 Brève description des avantages évoqués de la nouvelle technologie

Le temps d'exécution de l'analyse par lineblot est plus court que par ELISA (36 et 50 minutes respectivement). La technique lineblot permet de réaliser les analyses dans un délai maximal de 14 jours, selon le volume d'échantillons reçus comparativement à l'ELISA qui est réalisée une fois par mois lorsqu'un nombre suffisant d'échantillons sont accumulés afin de minimiser les pertes. Selon le demandeur, un diagnostic rapide permettant de débiter le traitement est un enjeu important.

Selon le demandeur, le diagnostic de l'HAI ne peut pas se faire uniquement à l'aide de la biopsie hépatique, contrairement à la CBP ou à la CSP. L'avantage de la sérologie est donc supérieur pour les cas d'HAI. L'utilisation de la trousse EUROLINE permettra de détecter simultanément les trois autoanticorps (anti-LKM1, anti-LC1 et anti-SLA/LP) actuellement mesurés séparément par ELISA, dans les mêmes conditions et à un moindre coût.

⁴⁸ Information du demandeur (Dr. Christian Renaud, CHU Ste-Justine), communication électronique du 12 janvier 2015.

4.4 Coût de la technologie et des options

L'appareil EUROBlotMaster requis pour l'incubation des bandelettes devra être acquis au coût approximatif de 20 000 \$. Cet appareil pourra également être utilisé pour réaliser d'autres sérologies virales. Le logiciel EUROLInScan permettant l'interprétation des analyses est inclus avec l'appareil⁴⁹.

5 DONNÉES PROBANTES

5.1 Pertinence clinique

5.1.1 Remplacement d'un autre test

Le profil sérologique par lineblot inclut l'analyse anti-LKM déjà inscrite au *Répertoire* et permet l'analyse d'autres autoanticorps (entre autres, anti-SLA/LP⁵⁰ et anti-LC1).

5.1.2 Valeur diagnostique ou pronostique

Selon l'AASLD⁵¹, le profil d'autoanticorps associés aux maladies hépatiques auto-immunes devrait être évalué chez tous les patients présentant des fonctions hépatiques anormales ou une maladie hépatique d'étiologie inconnue [Manns *et al.*, 2010; Mieli-Vergani et Vergani, 2004]. Dans ces situations, un diagnostic précoce permet d'initier rapidement le traitement approprié et de prévenir la progression vers un stade avancé de la maladie hépatique.

Les autoanticorps détectés ne sont toutefois pas spécifiques des maladies hépatiques auto-immunes, dont l'HAI, et leur expression peut varier au cours de la maladie [Heneghan, 2013; Manns *et al.*, 2010; Bogdanos *et al.*, 2008]. Un résultat négatif ou un faible titre en autoanticorps n'exclut pas un diagnostic de maladie hépatique auto-immune, de même qu'un titre élevé (en l'absence d'autres observations) ne confirme pas nécessairement le diagnostic et ne constitue pas un indicateur pronostique fiable [Liberal *et al.*, 2013; Bogdanos *et al.*, 2008; Czaja, 1999].

Parmi les neuf autoanticorps détectés à l'aide de la trousse EUROLIne, seuls les anti-LKM1, anti-LC1 et anti-SLA/LP sont associés à l'HAI. Les autoanticorps reconnaissant les antigènes AMA-M2, M2-3E, Sp100, PML et gp210 sont associés à la CBP, tandis que les anti-Ro-52 sont associés aux maladies auto-immunes rhumatismales et à l'HAI. Les valeurs diagnostique et pronostique des trois autoanticorps principalement associés à l'HAI sont résumées au tableau 1.

Tableau 1 Valeurs diagnostique et pronostique des autoanticorps associés à l'HAI

AUTOANTICORPS	MALADIES HÉPATIQUES CONCERNÉES	VALEUR DIAGNOSTIQUE POUR L'HAI	VALEUR PRONOSTIQUE POUR L'HAI	RÉFÉRENCES
Anti- SLA/LP	HAI Hépatite C chronique	Diagnostic HAI Présent lorsque les autres marqueurs sont absents	Pronostic de maladie sévère et tendance à une rechute après cessation du traitement, indication de transplantation	Liberal <i>et al.</i> , 2013; Vitozzi <i>et al.</i> , 2002; Kanzler <i>et al.</i> , 1999
Anti-LKM1	HAI type 2 Hépatite C	Diagnostic HAI type 2	Associé à un plus jeune âge	Liberal <i>et al.</i> , 2013

⁴⁹ Information du demandeur (Dr. Christian Renaud, CHU Ste-Justine), communication électronique du 9 décembre 2014.

⁵⁰ Anti-SLA/LP : *anti-soluble liver antigen/liver-pancreas antibody*.

⁵¹ AASLD : American Association for the Study of Liver Diseases.

AUTOANTICORPS	MALADIES HÉPATIQUES CONCERNÉES	VALEUR DIAGNOSTIQUE POUR L'HAI	VALEUR PRONOSTIQUE POUR L'HAI	RÉFÉRENCES
	chronique		Plus fréquemment associé avec une insuffisance hépatique fulminante et une déficience partielle en IgA	
Anti-LC1	HAI type 2 Hépatite C chronique	Diagnostic HAI type 2	Pronostic de maladie grave (histologiquement) et progression rapide vers la cirrhose	Liberal <i>et al.</i> , 2013

Abréviations: HAI : hépatite auto-immune; AMA : anti-mitochondrial antibody; ANA : anti-nuclear antibody; anti-LC1 : anti-liver cytosol type 1; anti-LKM1 : anti-liver-kidney-microsomal type 1; anti-SLA/LP : anti-soluble liver antigen/liver-pancreas antibody; CSA : cholangite auto-immune sclérosante; IgA : immunoglobuline de classe A; NAFLD : stéatose hépatique non alcoolique (en anglais : non-alcoholic fatty liver disease); CBP : cirrhose biliaire primitive; CSP : cholangite sclérosante primitive; SMA : anticorps anti-muscle lisse (en anglais : anti-smooth muscle antibody)

Anti-SLA/LP

Une étude de cohorte a démontré que les autoanticorps anti-SLA/LP sont hautement spécifiques de l'HAI et particulièrement utiles pour le diagnostic des patients qui sont séronégatifs pour les autoanticorps courants [Kanzler *et al.*, 1999], spécifiquement pour les patients ANA/SMA négatifs [Vitozzi *et al.*, 2002]. Bien que la présence d'anti-SLA/LP soit associée à une hépatite plus sévère et un pronostic défavorable [Liberal *et al.*, 2013; Vitozzi *et al.*, 2002], la survie à 10 ans chez les patients avec ou sans anti-SLA/LP n'est pas significativement différente ($p > 0,05$) [Zachou *et al.*, 2015]. La durée moyenne de la maladie était de 58 mois chez les patients anti-SLA/LP positifs (IC à 95 % : 40,7 - 75) comparativement à 96 mois chez les patients anti-SLA/LP négatifs (IC à 95 % : 75 - 118).

Anti-LKM1 et anti-LC1

La séropositivité anti-LKM1 ou anti-LC1 est fortement associée au diagnostic d'HAI de type 2. On retrouve des autoanticorps anti-LKM1 chez de 3 % à 4 % des patients atteints d'HAI [Alvarez *et al.*, 1999] mais chez 38,5 % des patients atteints d'HAI de type 2 (principalement pédiatriques) [Gregorio *et al.*, 1997]. Une étude récente a par ailleurs démontré que les autoanticorps anti-LC1 étaient présents chez 59 % des patients pédiatriques atteints d'HAI de type 2 et que dans 35,9 % des cas, il s'agissait de l'unique autoanticorps détecté [Villalta *et al.*, 2014a].

La détection des autoanticorps anti-LKM1, anti-LC1 et anti-SLA/LP par lineblot permet de confirmer une suspicion d'HAI. Selon le demandeur, la sérologie par lineblot serait également utile pour repérer l'HAI dans les cas suivants :

- hépatites (aiguës ou chroniques) de cause non expliquée au bilan initial;
- hépatite C chronique avec réponse inattendue au traitement⁵²;

⁵² Les infections virales telles que l'hépatite A, B ou C constituent un risque accru de développer l'HAI et la production d'autoanticorps chez certains patients (information transmise par le Dr. Christian Renaud (CHU Ste-Justine), communication téléphonique du 12 janvier 2015).

- rejet chronique post-transplantation hépatique avec détérioration de l'état général du patient et de son bilan hépatique.

Hépatite C chronique

Les anti-LKM1 caractéristiques de l'HAI de type 2 ont également été détectés chez environ 10 % des patients atteints d'hépatite C chronique [Kerkar *et al.*, 2003]. Une étude sur 100 sérums de patients atteints d'hépatite C chronique (58 HCV+/LKM1+ et 42 HCV+/LKM1-) avait pour objectif de caractériser le type d'autoanticorps présents [Vitozzi *et al.*, 2004]. Les autoanticorps anti-SLA ont été détectés chez 15 des 58 patients (26 %) HCV+/LKM1+ et chez 5 des 42 patients (12 %) HCV+/LKM1- (P = 0,04).

HAI post-transplantation hépatique

Après une transplantation hépatique, le mauvais fonctionnement du greffon est généralement attribué au rejet ou à une infection virale, mais aussi à l'HAI [Chen *et al.*, 2013]. L'HAI est considérée comme une cause d'anomalie fonctionnelle du greffon chez les patients greffés en raison d'une HAI (HAI dite récurrente) ou d'une maladie hépatique non auto-immune (HAI dite *de novo*) [Czaja, 2012]. Dans une étude transversale, la production d'autoanticorps a été mesurée chez 68 des 94 enfants atteints d'HAI *de novo* suite à une transplantation hépatique [Chen *et al.*, 2013]. Des autoanticorps étaient détectables dans 75,0 % des cas (51/68), incluant 14 double positifs : ANA (30/68; 44,1 %), SMA (32/68; 47,1 %), AMA (3/68; 4,4 %), anti-LKM (0 %).

5.1.3 Valeur thérapeutique

Le diagnostic doit être réalisé rapidement (maximum de 3 à 4 jours) afin d'initier le traitement le plus tôt possible. Le traitement de l'HAI à l'aide d'immunosuppresseurs à forte dose, identique au traitement utilisé pour les greffés, représente un risque élevé pour le patient et s'accompagne de nombreux effets secondaires. Ainsi, la détection des autoanticorps permet de réserver ce traitement agressif aux patients atteints d'HAI⁵³.

5.2 Validité clinique

TERME	PRÉSENCE	ABSENCE	SANS OBJET
Sensibilité (en termes de fréquence de détection)	X		
Spécificité (en termes de fréquence de détection)	X		
Valeur prédictive positive (VPP)		X	
Valeur prédictive négative (VPN)		X	
Rapport de vraisemblance (LR)		X	
Courbe ROC		X	
Exactitude		X	

⁵³ Information transmise par le Dr. Fernando Alvarez (hépatologue au CHU Ste-Justine), communication téléphonique du 3 décembre 2014.

Les résultats présentés dans cette section reflètent la performance de détection des antigènes par les autoanticorps présents dans les échantillons de patients atteints d’HAI ou d’autres maladies hépatiques auto-immunes par la technique lineblot ou par ELISA (technique similaire au lineblot).

Les résultats de validité clinique disponibles dans les monographies de deux versions de la trousse EUROLINE (à 8 antigènes⁵⁴ et à 9 antigènes⁵⁵) sont présentés au tableau 2. Le diagnostic des patients inclus dans ces études est confirmé, mais on ne mentionne pas comment il a été déterminé. Les résultats de validité clinique en termes de fréquence de détection des antigènes LKM-1, LC-1 et SLA/LP par les autoanticorps sont similaires pour les deux trousse. Les résultats pour la détection des autres antigènes de la trousse ne sont pas présentés, car les informations disponibles dans les monographies sont incomplètes.

Tableau 2 Fréquence de détection de certains antigènes par lineblot et ELISA dans les cas d’hépatite autoimmune

ANTIGÈNES	ÉTUDE	MÉTHODE	NOMBRE DE CAS	FRÉQUENCE DE DÉTECTION (POSITIFS)		FRÉQUENCE DE NÉGATIFS	
				NOMBRE	%	NOMBRE	%
LKM-1	Monographie EUROLINE 8 Ag	Lineblot	163 HAI* 571 témoins*	20/163	12,3§	570/571	99,8§
	Monographie EUROLINE 9 Ag	Lineblot	454 HAI 192 témoins†	n.d.	n.d.	187/192	97,4
	Villalta <i>et al.</i> , 2014a	Lineblot	116 HAI‡ 131 témoins‡	n.d.	n.d.	n.d.	98,5
LC-1	Monographie EUROLINE 8 Ag	Lineblot	163 HAI 571 témoins*	15/163	9,2§	569/571	99,6§
	Monographie EUROLINE 9 Ag	Lineblot	454 HAI 192 témoins†	n.d.	n.d.	192/192	100
	Villalta <i>et al.</i> , 2014a	Lineblot	116 HAI‡ 131 témoins‡	n.d.	n.d.	n.d.	99,3
SLA/LP	Monographie EUROLINE 8 Ag	Lineblot	163 HAI 571 témoins*	15/163	9,2§	564/571	98,8§
	Villalta <i>et al.</i> , 2014a]	Lineblot	116 HAI‡ 131 témoins‡	n.d.	n.d.	n.d.	100
	[Baeres <i>et al.</i> , 2002¶]	ELISA	454 HAI 1026 témoins	59/454	13,0	1026/1026	100

⁵⁴ Monographie de la trousse EUROLINE – Profile Autoimmune Liver Diseases (IgG) (EUROIMMUN MEDIZINISCHE LABORDIAGNOSTIKA AG, Lübeck, Allemagne), n° cat DL 1300-1601-8G, avril 2013. Document non publié, disponible en contactant la compagnie EUROIMMUN à l’adresse d.ma@euroimmun.ca.

⁵⁵ Monographie de la trousse EUROLINE - Autoimmune Liver Diseases (IgG) (EUROIMMUN MEDIZINISCHE LABORDIAGNOSTIKA AG, Lübeck, Allemagne), n° cat DL 1300-1601-4G, mars 2014. Document non publié, disponible en contactant la compagnie EUROIMMUN à l’adresse d.ma@euroimmun.ca.

ANTIGÈNES	ÉTUDE	MÉTHODE	NOMBRE DE CAS	FRÉQUENCE DE DÉTECTION (POSITIFS)		FRÉQUENCE DE NÉGATIFS	
				NOMBRE	%	NOMBRE	%
	Zhang <i>et al.</i> , 2014 <i>Méta-analyse</i>	ELISA et RLA	16 études (12 immunoblot, 3 ELISA, 1 RLA)	n.d.	32,3	n.d.	98,4

Abréviations : Ag : antigène; CBP : cirrhose biliaire primitive; ELISA : enzyme linked immunoassay; HAI : hépatite auto-immune; LC-1 : liver cytosol type 1; LKM-1 : liver/kidney microsome type 1; n.d. : non déterminé; RLA : test par radioligand (en anglais : radioligand assay); SLA/LP : soluble liver antigen/liver pancreas.

* Parmi les 163 cas d'HAI, 142 sont de type 1 et 21 sont de type 2. Les témoins incluent 264 patients atteints d'autres maladies hépatiques (CBP : 205; hépatite virale : 39; cholangite sclérosante primitive : 19) et 308 patients atteints d'autres maladies (lupus érythémateux systémique, syndrome de Sjögren; sclérose systémique, myosite, etc.).

† Les témoins incluent 26 patients atteints de CBP, 109 atteints d'autres maladies hépatiques (cholangite sclérosante : 4; hépatite B : 37; hépatite C : 30; lésion hépatique toxique : 38) et 57 donneurs de sang en santé.

‡ Parmi les patients atteints d'HAI, on compte 63 enfants et 53 adultes. Parmi les témoins, 53 sont atteints de CBP; 11 de cholangite sclérosante primitive et 67 de maladies hépatiques non auto-immunes (stéatose : 39; hépatite alcoolique : 11; lésion hépatique toxique non alcoolique : 8; cirrhose cryptogénique : 9).

§ La sensibilité pour les types 1 et 2, respectivement, est de 1,4 % et de 85,7 % pour LKM-1; de 0,7 % et de 66,7 % pour LC-1; de 10,6 % et de 0 % pour SLA/LP.

|| Les témoins incluent des patients atteints de maladies hépatiques et non hépatiques variées.

¶ Les 454 échantillons de patients atteints d'HAI présentés dans l'étude de Baeres *et al.* sont aussi présentés dans la monographie EUROLINE 9 Ag.

Parmi les études répertoriées qui portent sur les maladies hépatiques auto-immunes, quatre utilisaient la technique lineblot à l'aide de trousses de la compagnie EUROIMMUN [Villalta *et al.*, 2014a; Villalta *et al.*, 2014b; Saito *et al.*, 2012; Stinton *et al.*, 2011] et deux la technique ELISA (technique similaire au lineblot) [Zhang *et al.*, 2014; Baeres *et al.*, 2002] pour la détection des autoanticorps. Des quatre études utilisant le lineblot, seule une des deux études de Villalta et ses collaborateurs portait spécifiquement sur l'HAI [Villalta *et al.*, 2014a].

Détection par lineblot

L'étude de Villalta portant sur l'HAI avait pour objectif d'évaluer le profil d'autoanticorps associés à l'HAI dans une cohorte de 63 patients pédiatriques et 53 adultes atteints d'HAI [Villalta *et al.*, 2014a]. La spécificité des anticorps pour diagnostiquer l'HAI est très élevée, telle que démontrée par la fréquence des résultats négatifs chez le groupe témoin (131 sérums de patients atteints de maladies hépatiques autres que l'HAI) : anti-LKM1 (98,5 %), anti-LC1 (99,3 %), anti-SLA/LP (100 %) (voir le tableau 2). Selon les auteurs, les résultats confirment l'utilité d'une méthode analytique en complément à l'IFI afin de détecter les anti-LC1 masqués en présence d'anti-LKM1. Par ailleurs, les résultats obtenus sont similaires à ceux de la monographie de la trousse EUROLINE.

Détection par ELISA

Les deux études répertoriées utilisant la technique ELISA (technique similaire au lineblot) permettaient d'évaluer la performance de détection de certains autoanticorps associés à l'HAI, dont les anti-SLA/LP (voir le tableau 2).

Une étude de développement d'un test ELISA anti-SLA/LP a été réalisée sur 454 sérums provenant de 419 patients atteints d'HAI et 1026 échantillons de patients atteints de diverses maladies hépatiques et non hépatiques [Baeres *et al.*, 2002]. Ce test ELISA permet

d'obtenir une fréquence de détection et une fréquence de négatifs détectés similaires à celles de la trousse EUROLINE. Il est à noter que les résultats de cette étude sont présentés dans la monographie EUROLINE 9 Ag, bien que la détection des anti-SLA/LP n'ait pas été réalisée par lineblot.

Une méta-analyse récente avait pour but de déterminer si les ANA, SMA et anti-SLA/LP permettaient de diagnostiquer adéquatement les patients atteints d'HAI [Zhang *et al.*, 2014]. En ce qui a trait à la détection des anti-SLA/LP, des 16 études incluses dans cette méta-analyse, 12 (75 %) utilisaient un test immunoblot (aussi appelée *Western blot*), 3 (18,75 %) utilisaient l'ELISA (méthode similaire au lineblot) et 1 (6,25 %) utilisait un test par radioligand. Les résultats combinés des 4 études utilisant une méthode similaire au lineblot (ELISA et test par radioligand) révèlent une fréquence de détection de 32,3 % (IC à 95 % : 26,6-38,4 %) et une fréquence des vrais négatifs détectés de 98,4 % (IC à 95 % : 97,3-99,1 %). Comparativement à la trousse EUROLINE, la fréquence de détection des anti-SLA/LP par ELISA et par radioligand (résultats combinés) est supérieure et la fréquence des vrais négatifs détectés est similaire.

5.3 Validité analytique (ou technique)

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

Les données de validité analytique proviennent du document d'homologation de la FDA pour la trousse EUROLINE à 8 antigènes, sauf pour les données locales du centre demandeur qui ont été obtenues à l'aide de la trousse à 9 antigènes disponible au Canada. Les données de répétabilité du document d'homologation de la FDA ne sont pas présentées dans ce rapport puisqu'elles concernent l'évaluation visuelle des bandelettes. Les données de reproductibilité ont été présentées pour l'évaluation visuelle et automatisée des bandelettes. Toutefois, seules les données de l'évaluation automatisée (telle que réalisée par le centre demandeur) sont décrites ci-dessous.

Reproductibilité

Des bandelettes ont été incubées avec 16 échantillons de sérum générant un signal positif ou proche du seuil de positivité pour les différents anticorps, puis numérisées. Chaque bandelette a été numérisée 10 fois avec 3 numériseurs différents. Les valeurs d'intensité des bandes correspondant aux différents antigènes pour les 30 analyses ont été utilisées pour calculer les coefficients de variation à l'aide du logiciel EUROLinScan (voir le tableau 3)⁵⁶.

⁵⁶ Source : homologation FDA (k113439), 510(k) Substantial equivalence determination: Decision summary [12 avril 2013]. Disponible à : <http://www.accessdata.fda.gov/SCRIPTS/cdrh/devicesatfda/index.cfm?db=pmn&id=K113439>.

Tableau 3 Reproductibilité de l'analyse automatisée des bandelettes (trousse à 8 antigènes)

ANTIGÈNE	ÉCHANTILLONS POSITIFS (30 ANALYSES)			ÉCHANTILLONS PROCHES DU SEUIL DE POSITIVITÉ (30 ANALYSES)		
	INTENSITÉ MOYENNE	ÉCART- TYPE	CV (%)	INTENSITÉ MOYENNE	ÉCART-TYPE	CV (%)
LKM-1	73	0,6	0,8	14	0,5	3,9
LC-1	ND	ND	ND	12	0,2	1,5
SLA/LP	39	0,4	0,9	14	0,7	4,9

ND : non disponible

Spécificité analytique

La spécificité analytique⁵⁷ (réaction croisée) a été évaluée sur 286 échantillons, dont 47 séropositifs pour les anticorps dirigés contre les antigènes suivants : cytoplasme de granulocytes (n = 10), glande thyroïde (n = 10), cellules pancréatiques (n = 10), cardiolipide/phospholipide (n = 5), panel de référence ANA de *Centers of Disease Control and Prevention* (CDC)⁵⁸ (n = 12), et 239 échantillons cliniques : hépatite auto-immune de type 1 (n = 84), cholangite sclérosante primaire (n = 19), lupus érythémateux systémique (n = 10), arthrite rhumatoïde (n = 50), maladie céliaque (n = 7), stéatohépatite alcoolique (n = 30), hépatite virale B et C (n = 39). Neuf des 286 échantillons (3,1 %) ont testé positifs avec la trousse EUROLINE. La nature de ces échantillons positifs n'est cependant pas mentionnée dans le document de la FDA.

Effet de matrice

L'effet de substances interférentes endogènes sur l'analyse de chaque antigène présent sur les bandelettes de la trousse EUROLINE a été évalué à l'aide de cinq échantillons couvrant l'étendue des résultats possibles (négatifs, positifs, proches du seuil de positivité). Chaque échantillon a été fortifié (« spiké ») avec trois niveaux de substances interférentes endogènes (hémoglobine, triglycérides, bilirubine). L'analyse visuelle des bandelettes n'a révélé aucune interférence jusqu'à 5 mg/mL d'hémoglobine, 20 mg/mL de triglycérides et 0,4 mg/mL de bilirubine⁵⁹.

Données locales de validation analytique

Les techniques lineblot (trousse EUROLINE à 9 antigènes) et ELISA (réalisées dans un laboratoire de recherche du centre demandeur) ont été comparées relativement à la détection des autoanticorps associés à l'HAI (anti-LKM1, anti-LC1 et anti-SLA/LP) dans 82 échantillons de sérum. Les échantillons analysés étaient identifiés comme suit : HAI type 2 (LKM1+ et/ou LC1+) (n = 22), HAI type 1 (LKM1-, LC1-, SLA+/-) (n = 11), greffe hépatique

⁵⁷ Source : trousse à 8 antigènes, homologation FDA (k113439), 510 (k) Substantial equivalence determination: Decision summary [12 avril 2013]. Disponible à : <http://www.accessdata.fda.gov/SCRIPTS/cdrh/devicesatfda/index.cfm?db=pmn&id=K113439>.

⁵⁸ Information tirée du site Web de l'*Autoantibody Standardization Committee in Rheumatic and Related Disorders* du CDC. Disponible à : <http://asc.dental.ufl.edu/ReferenceSera.html> (consulté le 23 décembre 2014).

⁵⁹ Source : trousse à 8 antigènes, homologation FDA (k113439), 510 (k) Substantial equivalence determination: Decision summary [12 avril 2013]. Disponible à : <http://www.accessdata.fda.gov/SCRIPTS/cdrh/devicesatfda/index.cfm?db=pmn&id=K113439>.

(témoins négatifs) (n = 22), 26 sérums avec demande d'analyse des autoanticorps, un sérum normal. La concordance de la trousse EUROLINE avec la technique ELISA a été de 94 % pour l'anti-LKM, de 91 % pour l'anti-LC1 et de 75 % pour l'anti-SLA/LP.

La détection des autoanticorps dirigés contre les six autres antigènes (principalement associés à la CBP) présents sur la bandelette de la trousse EUROLINE n'a pas été validée par le centre demandeur, mais pourrait l'être ultérieurement, selon la disponibilité d'échantillons appropriés (associés aux maladies hépatiques auto-immunes retrouvées principalement chez l'adulte)⁶⁰.

Contrôle de qualité de la trousse

Un contrôle positif constitué d'immunoglobulines G (IgG) humaines, permet de révéler la bande contrôle présente sur chaque bandelette lorsque les étapes d'incubation ont été effectuées correctement.

Contrôle qualité externe

Participation prévue au contrôle international de l'IAIHG qui donne accès à des sérums de réactivité non dévoilée pour lesquels la spécificité et le titre en anticorps doivent être déterminés. Participation prévue au contrôle de qualité externe du CAP (*College of American Pathologists*) pour les anti-LKM (*program code LKM*).

5.4 Recommandations d'autres organismes

Les recommandations de l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) incluent, entre autres, l'utilisation de tests sérologiques pour le diagnostic d'hépatite auto-immune [Manns *et al.*, 2010].

- Le diagnostic de l'HAI devrait être établi en présence de symptômes cliniques ainsi que d'anomalies des résultats de laboratoire (AST et ALT⁶¹ sériques, gammaglobulines et IgG sériques totales) et des résultats sérologiques (ANA, SMA, anti-LKM1 ou anti-LC1) et histologiques (hépatite d'interface⁶²). Les autres conditions pouvant causer une hépatite chronique, incluant les maladies virales, héréditaires, métaboliques, cholestatiques et induites par les médicaments, ont été exclues.
- Les cas plus complexes (résultats peu nombreux ou atypiques) devraient être évalués à l'aide de systèmes de notation diagnostiques (critères de l'IAIHG⁶³).
- Des marqueurs sérologiques supplémentaires incluant au moins l'anti-SLA et pANCA atypique⁶⁴ devraient être testés pour les cas avec suspicion d'HAI dont les résultats pour les autoanticorps conventionnels sont négatifs (algorithme diagnostique, voir l'annexe A).
- Chez les patients atteints d'HAI et d'anomalies endocriniennes multiples, le syndrome APECED⁶⁵ doit être exclu par l'analyse des mutations courantes dans le gène AIRE⁶⁶.

Les recommandations de la British Society of Gastroenterology (BSG) sont basées sur des études observationnelles et des études de cas (niveau de preuve II-3 selon le système

⁶⁰ Information du demandeur (Dr. Christian Renaud, CHU Ste-Justine), communication électronique du 12 janvier 2015.

⁶¹ AST : aspartate transaminase; ALT : alanine transaminase.

⁶² L'hépatite d'interface, typique de l'HAI, est caractérisée par l'infiltration massive de lymphocytes et de plasmocytes dans le foie au niveau portal, péri-portal ou para-septal [Floreni *et al.*, 2013].

⁶³ IAIHG : *International autoimmune hepatitis group*.

⁶⁴ Anti-SLA : *anti-soluble liver antigen*; pANCA atypique : *atypical peripheral anti-neutrophilic cytoplasm*.

⁶⁵ APECED : *autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy*.

⁶⁶ AIRE : *autoimmune regulator*.

GRADE) [Gleeson et Heneghan, 2011]. Elles mentionnent les tests sérologiques en tant que critères de diagnostic de l'HAI et recommandent un traitement de maintien chez les patients anti-LKM ou SLA positifs.

6 RÉPERCUSSIONS POSSIBLES DE L'INTRODUCTION DE L'ANALYSE

6.1 Effet sur les ressources matérielles et humaines

La trousse commerciale EUROLINE est simple d'utilisation et nécessite peu de ressources matérielles et humaines.

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

Elles n'ont pas été évaluées.

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

Ils n'ont pas été évalués.

7 EN BREF

7.1 Pertinence clinique

La séropositivité anti-LKM1 ou anti-LC1 est fortement associée au diagnostic d'HAI de type 2 (davantage présent chez les enfants), ce dernier étant fréquemment l'unique autoanticorps détecté. Les autoanticorps anti-SLA/LP (associés à une hépatite plus sévère) sont hautement spécifiques de l'HAI et particulièrement utiles pour le diagnostic des patients qui sont séronégatifs pour les autoanticorps courants.

La détection des autoanticorps anti-LKM1, anti-LC1 et anti-SLA/LP par lineblot permet de confirmer une suspicion d'HAI, mais est également utile pour repérer l'HAI dans les cas d'hépatites (aiguës ou chroniques) de cause non expliquée au bilan initial, dans les cas d'hépatite C chronique avec réponse inattendue au traitement et lors de rejet chronique post-transplantation hépatique avec détérioration de l'état général du patient et de son bilan hépatique. Toutefois, aucune preuve n'est disponible pour ces indications.

7.2 Validité clinique

La seule étude qui utilisait la technique lineblot à l'aide d'une trousse de la compagnie EUROIMMUN pour la détection des autoanticorps a révélé une fréquence de négatifs détectés très élevée des autoanticorps associés à l'HAI : anti-LKM1 (98,5 %), anti-LC1 (99,3 %), anti-SLA/LP (100 %). Les résultats obtenus sont similaires à ceux de la monographie de la trousse EUROLINE.

Deux études répertoriées utilisaient la technique ELISA (technique similaire au lineblot) pour la détection des anti-SLA/LP. La fréquence de détection est supérieure à la trousse EUROLINE dans l'étude de Zhang et ses collaborateurs [2014] et la fréquence de négatifs détectés est très élevée et similaire à la trousse EUROLINE pour les deux études.

Il faut souligner que la trousse proposée par le demandeur inclut neuf antigènes mais que seulement trois seront utilisés pour le diagnostic de l'HAI.

7.3 Validité analytique

Pour la trousse à huit antigènes, la reproductibilité (% CV) de l'analyse automatisée des bandelettes est supérieure pour les échantillons positifs (anti-LKM1 : 0,8 %, anti-LC1 : ND⁶⁷, anti-SLA/LP : 0,9 %) comparativement aux échantillons proches du seuil positif (anti-LKM1 : 3,9 %, anti-LC1 : 1,5 %, anti-SLA/LP : 4,9 %). La spécificité analytique de la trousse est de 96,9 %. Aucun effet de matrice n'a été observé. Les données locales de validation analytique ont été obtenues par comparaison de la trousse EUROLINE (9 antigènes) avec la technique ELISA réalisée dans le laboratoire de recherche du centre demandeur. La concordance est de 94 % pour l'anti-LKM, de 91 % pour l'anti-LC1 et de 75 % pour l'anti-SLA.

7.4 Recommandations d'autres organismes

L'AASLD recommande l'utilisation de tests sérologiques pour appuyer le diagnostic de l'hépatite auto-immune. La détection des autoanticorps conventionnels (ANA, SMA, anti-LKM1, anti-LC1) devrait être réalisée en complément à l'évaluation clinique du patient, des résultats d'analyses biochimiques et de l'histologie du tissu hépatique.

La BSG recommande l'utilisation des critères révisés de l'IAIHG pour guider le diagnostic des cas atypiques d'HAI. L'utilisation du profil sérologique pour le diagnostic de l'HAI n'est pas incluse dans les recommandations de la BSG, mais on recommande un traitement de maintien pour les patients anti-LKM ou SLA positifs.

⁶⁷ ND : non déterminé.

8 AVIS EN BREF DE L'INESSS

Profil sérologique de l'hépatite auto-immune par lineblot

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 (voir Note)
- ☐ Avis de refus d'introduction
- ☐ Avis de réévaluation

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

Il y a un intérêt à étendre l'offre de cette analyse à la population adulte, surtout que la trousse utilisée par le demandeur mesure neuf anticorps, dont trois sont indiqués pour le diagnostic de l'hépatite auto-immune et les six autres seraient utiles au diagnostic d'autres maladies hépatiques auto-immunes présentes surtout chez l'adulte.

RÉFÉRENCES

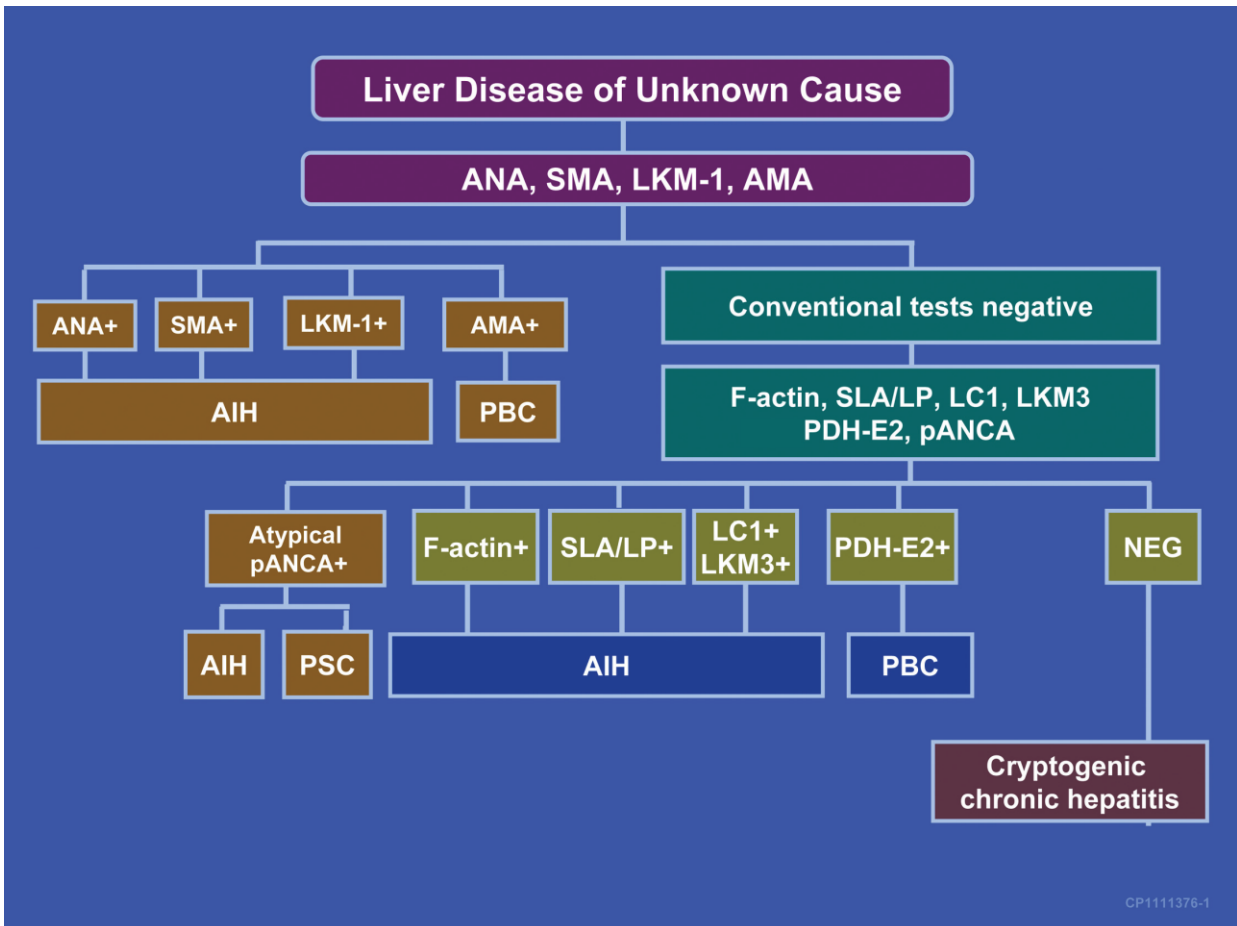
- Achenza MI, Meda F, Brunetta E, Selmi C. Serum autoantibodies for the diagnosis and management of autoimmune liver diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;6(6):717-29.
- Alvarez F. Autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis. *Clin Liver Dis* 2006;10(1):89-107, vi.
- Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: Review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31(5):929-38.
- Baeres M, Herkel J, Czaja AJ, Wies I, Kanzler S, Cancado EL, et al. Establishment of standardised SLA/LP immunoassays: Specificity for autoimmune hepatitis, worldwide occurrence, and clinical characteristics. *Gut* 2002;51(2):259-64.
- Bogdanos DP, Invernizzi P, Mackay IR, Vergani D. Autoimmune liver serology: Current diagnostic and clinical challenges. *World J Gastroenterol* 2008;14(21):3374-87.
- Castiella A, Zapata E, Lucena MI, Andrade RJ. Drug-induced autoimmune liver disease: A diagnostic dilemma of an increasingly reported disease. *World J Hepatol* 2014;6(4):160-8.
- Chen CY, Ho MC, Wu JF, Jeng YM, Chen HL, Chang MH, et al. Development of autoantibodies after pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2013;17(2):144-8.
- Czaja AJ. Diagnosis, pathogenesis, and treatment of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Dig Dis Sci* 2012;57(9):2248-66.
- Czaja AJ. Behavior and significance of autoantibodies in type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;30(3):394-401.
- Fiel MI et Schiano TD. Plasma cell hepatitis (de-novo autoimmune hepatitis) developing post liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2012;17(3):287-92.
- Floreani A, Liberal R, Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis: Contrasts and comparisons in children and adults—A comprehensive review. *J Autoimmun* 2013;46:7-16.
- Gleeson D et Heneghan MA. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut* 2011;60(12):1611-29.
- Gregorio GV, Portmann B, Reid F, Donaldson PT, Doherty DG, McCartney M, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: A 20-year experience. *Hepatology* 1997;25(3):541-7.
- Grunwald D, Kothari D, Malik R. Noninvasive markers in the assessment and management of autoimmune liver diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26(10):1065-72.

- Heneghan MA. Serologic markers of autoimmune hepatitis. Waltham, MA : Wolters Kluwer Health; 2013. Disponible à : <http://www.uptodate.com/contents/serologic-markers-of-autoimmune-hepatitis>.
- Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48(1):169-76.
- Kanzler S, Weidemann C, Gerken G, Lohr HF, Galle PR, Meyer zum Buschenfelde KH, Lohse AW. Clinical significance of autoantibodies to soluble liver antigen in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31(4):635-40.
- Kerkar N, Choudhuri K, Ma Y, Mahmoud A, Bogdanos DP, Muratori L, et al. Cytochrome P4502D6(193-212): A new immunodominant epitope and target of virus/self cross-reactivity in liver kidney microsomal autoantibody type 1-positive liver disease. *J Immunol* 2003;170(3):1481-9.
- Liberal R, Mieli-Vergani G, Vergani D. Clinical significance of autoantibodies in autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2013;46:17-24.
- Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009;50(1):291-308.
- Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;51(6):2193-213.
- Mieli-Vergani G et Vergani D. De novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *J Hepatol* 2004;40(1):3-7.
- Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyrsopoulos NT, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002;97(10):2614-8.
- Saito H, Takahashi A, Abe K, Okai K, Katsushima F, Monoe K, et al. Autoantibodies by line immunoassay in patients with primary biliary cirrhosis. *Fukushima J Med Sci* 2012;58(2):107-16.
- Stinton LM, Swain M, Myers RP, Shaheen AA, Fritzler MJ. Autoantibodies to GW bodies and other autoantigens in primary biliary cirrhosis. *Clin Exp Immunol* 2011;163(2):147-56.
- Tabibian JH, Masyuk AI, Masyuk TV, O'Hara SP, LaRusso NF. Physiology of cholangiocytes. *Compr Physiol* 2013;3(1):541-65.
- Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, Cancado EL, Mackay IR, Manns MP, et al. Liver autoimmune serology: A consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol* 2004;41(4):677-83.
- Villalta D, Girolami E, Alessio MG, Sorrentino MC, Tampoia M, Brusca I, et al. Autoantibody profiling in a cohort of pediatric and adult patients with autoimmune hepatitis. *J Clin Lab Anal* 2014a [Epub ahead of print].

- Villalta D, Sorrentino MC, Girolami E, Tampoia M, Alessio MG, Brusca I, et al. Autoantibody profiling of patients with primary biliary cirrhosis using a multiplexed line-blot assay. *Clin Chim Acta* 2014b;438C:135-8.
- Vitozzi S, Lapierre P, Djilali-Saiah I, Marceau G, Beland K, Alvarez F. Anti-soluble liver antigen (SLA) antibodies in chronic HCV infection. *Autoimmunity* 2004;37(3):217-22.
- Vitozzi S, Djilali-Saiah I, Lapierre P, Alvarez F. Anti-soluble liver antigen/liver-pancreas (SLA/LP) antibodies in pediatric patients with autoimmune hepatitis. *Autoimmunity* 2002;35(8):485-92.
- Zachou K, Gampeta S, Gatselis NK, Oikonomou K, Goulis J, Manoussakis MN, et al. Anti-SLA/LP alone or in combination with anti-Ro52 and fine specificity of anti-Ro52 antibodies in patients with autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2015;35(2):660-72.
- Zhang WC, Zhao FR, Chen J, Chen WX. Meta-analysis: diagnostic accuracy of antinuclear antibodies, smooth muscle antibodies and antibodies to a soluble liver antigen/liver pancreas in autoimmune hepatitis. *PLoS One* 2014;9(3):e92267.

ANNEXE A

Algorithme d'utilisation des autoanticorps dans le diagnostic de l'hépatite auto-immune [Manns *et al.*, 2010]



ANNEXE B

Critères diagnostiques simplifiés pour l'hépatite auto-immune [Hennes *et al.*, 2008]

VARIABLE	POINTS
Titre ANA ou SMA $\geq$ 1:40	1
Titre ANA $\geq$ 1:80, SMA $\geq$ 1:80, anti-LKM $\geq$ 1:40 ou SLA positif*	2
IgG > VNS**	1
IgG > 1,10 VNS (> 10 % au-dessus VNS)	2
Histologie du foie : atypique, compatible ou typique de l'HAI	0, 1 ou 2
Absence d'hépatite virale	2

* Maximum 2 points si les deux résultats sont atteints

** VNS : valeur normale supérieure

Pointage total : ≥ 6 = HAI probable, ≥ 7 HAI confirmée