

Panel sclérodermie

Transmission au ministre : 5 novembre 2018

Publication officielle : 4 janvier 2019

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction des services de santé et de l'évaluation
des technologies

PANEL SCLÉRODERMIE (RÉFÉRENCE°– 2018.01.004)

Avis d'évaluation

1. INFORMATION GÉNÉRALE

1.1. Demandeur : Centre hospitalier de l'Université de Montréal

1.2. Date de transmission de l'avis au ministre : 5 novembre 2018

1.3. Date de publication de l'avis : 4 janvier 2019

Mise en garde

Le présent avis est fondé sur l'information fournie par les personnes chargées de l'analyse dans les laboratoires concernés ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire selon les données disponibles au moment de l'évaluation de l'analyse par l'INESSS

Conflits d'intérêts

Le D^r Louis Gaboury n'a pas participé aux délibérations et s'est retiré au moment de formuler la recommandation.

Lecture externe et accompagnement scientifique

La lecture externe et l'accompagnement scientifique sont des mécanismes utilisés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes et les experts accompagnateurs valident les aspects méthodologiques de l'évaluation de même que l'exactitude du contenu en fonction de leur domaine d'expertise respectif.

Aux fins de validation du présent avis, les experts consultés sont :

- D^{re} Alexandra Albert, rhumatologue au CHU de Québec – Université Laval.
- D^r David Philibert, néphrologue au CHU de Québec – Université Laval.
- D^{re} Marianne Lévesque, pneumologue au Centre hospitalier de l'Université de Montréal.
- D^r Kevin Pehr, dermatologue au Centre universitaire de santé McGill et à l'Hôpital général juif.

2. RÉSUMÉ

Le panel sclérodermie a pour objectif la détection des autoanticorps (AAC) humains de classe IgG dirigés contre 13 antigènes pour diagnostiquer la sclérose systémique (ScS). Selon le demandeur, le panel permet de :

- ✓ diagnostiquer la sclérodermie avec une meilleure sensibilité et une meilleure spécificité par rapport aux autres tests (ELISA et immunofluorescence indirecte);
- ✓ cibler les phénotypes cliniques spécifiques à la ScS;
- ✓ dépister de façon précoce les AAC spécifiques de la ScS au début des lésions cutanées, avant l'apparition des atteintes des organes internes, et amorcer une prise en charge personnalisée;
- ✓ faire le diagnostic différentiel avec d'autres maladies auto-immunes;
- ✓ éviter les envois hors Québec ou hors réseau.

Utilité et validité clinique

Les études retenues ont démontré une association significative entre la présence des AAC spécifiques à la ScS, dépistés par le test Euroline, et les caractéristiques cliniques des patients atteints de cette maladie. La validité analytique du test a été démontrée par deux études qui ont comparé les performances du test Euroline à celles des techniques conventionnelles combinées (TCC)¹ ou des techniques conventionnelles (TC)² dans le dépistage des AAC associés à la ScS. Une concordance de 92,4 % a été observée entre l'Euroline et les techniques conventionnelles combinées dans le dépistage des AAC. De plus, une concordance variant de 96 à 100 % a été observée entre le test Euroline et l'ELISA pour le dépistage des anti-PM-Scl100, des ATA et des anti-CENP-B. Par contre, la concordance entre le test Euroline et l'immunofluorescence indirecte était de 0,77 et 0,81 pour le dépistage des anti-CENP-A et des anti-CENP-B.

Positions ou orientations d'organisations d'intérêts

Plusieurs organisations ont souligné l'importance du dépistage des anticorps antinucléaires associés à la ScS :

- ✓ La Haute Autorité de Santé;
- ✓ Le Collège américain de rhumatologie et la Ligue européenne contre le rhumatisme pour la sclérose systémique;
- ✓ Les Lignes directrices européennes de dermatologie.

Cependant, ils ne font aucune mention du panel sclérodermie.

¹ TCC : l'immunofluorescence indirecte, le western blot, l'immunoprécipitation, la double immunodiffusion, l'INNO-LIATM ANA [Bonroy *et al.*, 2012a].

² TC : ELISA et immunofluorescence indirecte [Low *et al.*, 2012].

3. ANALYSE ET TECHNIQUE ÉVALUÉE

3.1. Nom et objectifs de l'analyse

Panel Sclérodermie

L'analyse Euroline Sclérose Systémique (Nucléoles) (IgG) a pour objectif la détection des autoanticorps humains de classe IgG dirigés contre 13 antigènes (Scl-70, CENP-A, CENP-B, RP11, RP155, fibrillarine, NOR90, Th/To, PM-Scl100, PM-Scl75, Ku, PDGFR, Ro-52) pour diagnostiquer la sclérose systémique.

3.2. Description de la méthode

L'analyse consiste à détecter 13 antigènes par immunobuvardage réalisé à l'aide d'une trousse commerciale. Des bandelettes contenant des antigènes purifiés sont utilisées comme support solide. Chaque antigène est fixé sur une partie de membrane séparée et localisée dans une position définie. Les bandelettes sont incubées en présence du sérum ou du plasma du patient dilué à 1 : 101 qui contient potentiellement des autoanticorps de type IgG dirigés contre un antigène spécifique. La formation d'un complexe immun est révélée par l'ajout d'un anti-IgG humain couplé à la phosphatase alcaline. La réaction peut être lue automatiquement à l'aide du système EUROBlotScan, qui mesure l'intensité du complexe immun formé.

3.3. Modalité d'administration du test selon le demandeur

Le spécimen prélevé sera acheminé au laboratoire central du CHUM pour centrifugation et le sérum récolté sera congelé à -20 degrés Celsius, jusqu'à l'analyse. L'analyse sera réalisée au laboratoire d'immunologie humorale du CHUM et le temps de réponse attendu est d'une semaine.

3.4. Société ou concepteur

La trousse est fabriquée par la compagnie EUROIMMUN.

3.5. Homologation

La trousse EUROLINE^{MC} Profil Sclérose Systémique (Nucléoles) (IgG) a été homologuée par Santé Canada le 3 juin 2010 (no : 82972).

Cette trousse n'a pas été homologuée par la *Food and Drugs Administration*.

3.6. Valeur pondérée : 59,19

4. CONTEXTE

4.1. Patients ciblés

L'analyse est destinée aux patients (adultes et enfants) :

- ✓ présentant des lésions cutanées sclérodermiques (sclérodermie limitée, sclérodermie diffuse et syndrome de chevauchement);
- ✓ suspectés de sclérose systémique, sans atteinte cutanée ou *sine sclerodermia*;
- ✓ positifs aux anticorps antinucléaires suggérant une maladie auto-immune.

4.2. Description de la maladie visée

La sclérodermie systémique (ScS) est une maladie auto-immune chronique d'étiologie inconnue, caractérisée par des anomalies microvasculaires, une fibrose cutanée et viscérale. Les autoanticorps (AAC) sériques dirigés contre de multiples antigènes intracellulaires sont observés chez environ 95 % des patients et sont considérés comme une caractéristique de la ScS. Ils sont utiles au diagnostic précoce et à la définition des formes cliniques, et fournissent des informations pronostiques sur la ScS [Wielosz *et al.*, 2014]. Cliniquement, la ScS est une maladie hétérogène présentant un large éventail de manifestations cutanées, gastro-intestinales, rénales, cardiovasculaires et pulmonaires. Les patients sont classés selon la forme clinique :

- ✓ La ScS cutanée diffuse se caractérise par une atteinte cutanée étendue et précoce ainsi que par des complications pulmonaires (fibrose pulmonaire), rénales (crise hypertensive rénale) et cardiaques. Les AAC associés sont surtout des anti-topoisomérase I (15 à 42 % des cas), des anti-fibrillarine (4 à 10 %) et des anti-ARN polymérase III (5 à 31 % des cas) [Kayser et Fritzler, 2015].
- ✓ La ScS cutanée limitée se caractérise par un épaissement cutané réduit, accompagné d'une atteinte pulmonaire moins grave et plus tardive (hypertension artérielle pulmonaire). Les AAC associés sont surtout les anti-centromère ou les anti-CENP (20 à 38 % des cas) et les anti-Th/To (1 à 13 % des cas) [Kayser et Fritzler, 2015].
- ✓ Le syndrome de chevauchement est une forme ScS hétérogène avec la présence concomitante d'au moins deux maladies du tissu conjonctif et des AAC spécifiques, comme les anti-PM-Scl (17 % des cas), les anti-CENP (15 % des cas) ou les anti-ATA (13 % des cas) [Moinzadeh *et al.*, 2015].
- ✓ La ScS sans atteinte cutanée (*sine sclerodermia*) est une forme rare de la ScS cutanée limitée, avec un profil d'AAC qui lui ressemble : les anti-CENP observés dans 50 % des cas et les ATA dans 16,7 % des cas. Les anti-ARNPIII ne sont pas observés dans cette forme de ScS [Diab *et al.*, 2014].

Les AAC observés varient dans les cohortes de ScS étudiées en fonction de l'origine ethnique, de la région géographique, des marqueurs immunogénétiques, des autoantigènes recherchés et de la méthode de détection utilisée [Peterson *et al.*, 2016; Patterson *et al.*, 2015]. Les AAC dépistés dans d'autres maladies auto-immunes (lupus érythémateux systémique, syndrome Sjögren, arthrite rhumatoïde, poly/dermatomyosite), comme les anti-Ku, les anti-U1-RNP, les anti-PM-Scl70, les anti-Ro 52, les anti-NOR 90 ou l'anti-PDGFR peuvent également être présents dans la ScS [Liaskos *et al.*, 2017; Chang *et al.*, 2015; Villalta *et al.*, 2012; Mierau *et al.*, 2011; Hanke *et al.*, 2009].

4.3. Nombre d'analyses prévues et de patients visés

Selon le demandeur, le nombre d'analyses attendues pour la province de Québec est d'environ 200 par année.

4.4. Situation actuelle

Au Québec, le panel sclérodermie n'est pas inscrit dans le *Répertoire* et l'analyse est envoyée hors Québec (tableau 1).

Tableau 1 Panel sclérodermie : envois hors Québec*

Années	Nombre d'analyses	Coût (\$)
2013-2014	24	1 849
2014-2015	62	4 965
2015-2016	108	9 619
2016-2017	124	11 637
TOTAL	318	28 070

*Laboratoires : Mitogen Advanced Diagnostic Laboratory Calgary, Alberta et Mayo Medical Laboratories, Rochester, MN, États-Unis.

4.5. Données médico administratives

Cette analyse est complémentaire au dépistage des AAC sur lame de cellules Hep-2 par immunofluorescence indirecte (IFI) ou par ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), dont les anomalies orientent vers des phénotypes et des AAC spécifiques de la sclérodermie (tableau 2).

Tableau 2 Dépistage des anticorps antinucléaires spécifiques de la sclérose systémique par immunofluorescence indirecte ou par ELISA au Québec, en 2016-2017

Année	Type anticorps	Code	Nombre analyses	VP	Coût (\$)
2016-2017	Anti-ADN (ELISA)	20682	29 300	5,2	152 360
	Anti-ADN (IF)	20683	3 692	6,0	22 152
	Antinucléaires (ANA) (dépistage par IF) (par dilution)	20717	177 451	8,4	1 491 442
	Antinucléaires (ENA) (dépistage par ELISA)	20719	27 815	6,8	189 571
	Anti-ScL 70 (topoisomérase)	20711	10 628	7,2	76 521
	Anti-centromère	20685	886	4,6	4 075
	Anti-centromère Protein B (CENP-B)	20020	2 168	8,5	18 428
Total			251 940		1 954 549

Données du Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale.

Abréviations : ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay; IFI : immunofluorescence indirecte.

4.6. Brève description des avantages allégués de l'analyse proposée

Selon le demandeur, l'analyse permettrait de :

- ✓ Diagnostiquer la sclérodermie avec une meilleure sensibilité et une meilleure spécificité par rapport aux autres tests;
- ✓ Cibler les phénotypes cliniques de la sclérose systémique, dont 3 groupes particuliers :
 - -ACA (anti-centromère) associés à l'hypertension pulmonaire;
 - -ATA I (anti-ARN polymérase I) associés à la pneumopathie interstitielle;
 - -RNAP III (anti-ARN polymérase III) associés à la crise rénale sclérodermique et à une forte incidence de cancer.
- ✓ Faire un dépistage précoce des autoanticorps, au début des lésions cutanées, avant l'apparition des atteintes des organes internes;
- ✓ Anticiper les complications systémiques graves (valeur pronostique) et en amorcer la prise en charge personnalisée;
- ✓ Faire le diagnostic différentiel avec d'autres maladies auto-immunes (la polymyosite, la dermatomyosite, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé);
- ✓ Diminuer le temps de réponse et les coûts associés aux envois hors Québec.

4.7. Assurance qualité

Actuellement, il n'y a pas de programme d'assurance qualité dédié spécifiquement au panel sclérodermie. Toutefois, le laboratoire demandeur effectue des contrôles de qualité en vérifiant la corrélation entre leurs résultats et les résultats du laboratoire Mitogen (Calgary, Alberta), chez des patients avec ScS. Un exemple de tableau de corrélation entre les résultats du CHUM et Mitogen (Calgary, Alberta) est présenté à l'annexe A. Le laboratoire demandeur est inscrit à l'Institut Qualitätssicherung (Lübeck, Allemagne) pour l'assurance qualité de la trousse Euroimmun.

5. DONNÉES PUBLIÉES

5.1. Valeur diagnostique

La recherche documentaire a permis de repérer deux études démontrant la capacité du test Euroline à dépister les AAC spécifiques à la ScS, afin de prédire ou de préciser le diagnostic de ScS [Low *et al.*, 2012; Villalta *et al.*, 2012].

Performance du test Euroline dans le dépistage des autoanticorps spécifiques de la sclérose systémique et à la prédiction de l'atteinte cutanée

L'étude de Villalta et ses collaborateurs [2012] avait comme objectif d'évaluer les performances du test Euroline dans la détection de 13 différents AAC associés à la ScS.

Les auteurs ont analysé le sérum de 210 patients caucasiens diagnostiqués avec ScS avec atteinte cutanée diffuse ou limitée. Le sérum des patients a été testé pour des anticorps antinucléaires (AAN) par immunofluorescence indirecte (IFI) et par Euroline pour les 13 autoanticorps associés à la ScS. De plus, le sérum de 150 témoins diagnostiqués avec des maladies du tissu conjonctif³ a été analysé.

Les résultats ont montré que parmi les 210 patients avec ScS, 188 (89 %) étaient AAN positifs, selon l'IFI, aux anticorps anti-centromère observés dans 30 % des cas, suivis par les anti-ATA observés dans 19,5 % des cas. L'analyse Euroline a montré que parmi les 210 patients atteints de ScS, 159 (75,7 %) étaient positifs à au moins un de 13 autoanticorps dépistés et que les anti-CENP-A et les anti-CENP-B étaient les plus fréquemment observés, suivis par les ATA et les anti-PM-Sci-75. La performance du test Euroline dans le dépistage des AAC est présentée dans le tableau 3.

³ 150 témoins : 32 patients avec lupus érythémateux systémique, 25 avec syndrome de Sjögren, 19 avec maladies de tissu conjonctif non différencié, 40 avec arthrite rhumatoïde, 9 avec polymyosite/dermatomyosite, 10 avec syndrome de chevauchement et 15 avec cryoglobulinémie.

Tableau 3 Performance du test Euroline dans le dépistage des autoanticorps chez les patients atteints de sclérose systémique

Autoanticorps	Sensibilité % (IC 95 %)	Spécificité % (IC 95 %)	Rapport de cote (IC 95 %)
ATA	20,0 (14,8 - 26,1)	99,3 (96,3 - 99,9)	25,1 (4,9 - 129,9)
CENP-B	30,5 (24,3 - 37,2)	97,3 (93,3 - 99,3)	16,0 (5,7 - 45,0)
CENP-A	29,5 (23,0 - 25,7)	96,0 (91,5 - 98,5)	9,1 (4,0 - 21,8)
RP-11	5,2 (2,6 - 9,2)	100 (96,3 - 100)	5,8 (1,1 - 32,1)
RP-155	5,7 (2,9 - 9,8)	99,3 (96,3 - 99,9)	9,0 (1,2 - 70,3)
AAF	0,48 (0,1 - 2,6)	100 (96,3 - 100)	0,7 (0,04 - 7,0)
NOR-90	4,8 (2,3 - 8,6)	96,7 (92,4 - 98,9)	1,5 (0,5 - 4,3)
Th/To	3,3 (1,3 - 6,7)	98,7 (95,2 - 99,9)	2,6 (0,5 - 12,5)
PMScl-75	10,9 (7,1 - 15,9)	93,3 (88,1 - 96,7)	1,7 (0,8 - 3,7)
PMScl-100	6,7 (3,6 - 10,9)	98,0 (94,3 - 99,6)	3,5 (1,0 - 12,4)
Ku	4,7 (2,3 - 8,6)	96,0 (91,5 - 98,5)	1,2 (0,4 - 3,4)
PDGFR	0,95 (0,12 - 3,4)	100 (96,3 - 100)	1,4 (0,2 - 16,1)
Ro-52	18,1 (13,1 - 23,9)	50,0 (41,7 - 58,2)	0,22 (0,1 - 0,4)

Source : Villalta *et al.*, 2012. Abréviations : SE : sensibilité; SP : spécificité; RC : rapports de cotes; les ATA (anticorps anti-topoisomérase I), les anti-CENP-A et les anti-CENP-B (anti-centromère A et B), les anti-ARNP III (ARN polymérase III) avec les deux formes RP-11 et RP-155, les anti-AAF (anti-fibrillarine), les anti-NOR-90, les anti-Th/To, les anti-PM-Scl avec les deux formes anti-PM-Scl-100 et les anti-PM-Scl-75, les anti-Ku, les anti-PDGFR et les anti-Ro-52. ATA : anti-topoisomérase I; AAF : anticorps anti-fibrillarine.

Les auteurs concluent que le test Euroline possède une bonne spécificité pour le dépistage de chacun des autoanticorps spécifiques à la ScS, mais que la sensibilité est basse. Les rapports de cotes démontrent que la probabilité d'être diagnostiqué avec la ScS est plus élevée chez ceux qui présentent les ATA, les CENP-A, les CENP-B, les RP-11, les RP-155 et les PMScl-100.

L'association entre les types d'AAC dépistés par le test Euroline et les formes cliniques de ScS avec une atteinte cutanée limitée et diffuse est présentée dans le tableau 4.

Tableau 4 Performance du test Euroline dans le dépistage des autoanticorps spécifiques de la sclérose systémique et la prédiction de l'atteinte cutanée

Autoanticorps	SCSCL N=146	SCSCD N=64	SE %	SP %	Rapport de cotes	Valeur P*
ATA	10	32	50	93,1	13,6	0,00001
CENP-B	61	3	41,8	95,3	14,6	0,00001
CENP-A	58	3	39,7	95,3	13,4	0,00001
RP-11	5	6	9,4	96,6	2,9	0,08
RP-155	5	7	10,9	96,6	3,5	0,03
AAF	1	0	0,7	98,4	0,5	0,59
NOR-90	9	1	6,2	98,4	4,1	0,11
Th/To	6	1	4,1	98,4	2,7	0,31
PMScl-75	16	7	10,0	89,0	1,0	0,99
PMScl-100	10	4	6,8	93,7	1,1	0,87
Ku	6	4	4,1	93,7	0,64	0,51
PDGFR	0	2	3,1	100	4,7	0,10
Ro-52	28	10	19,1	77,2	0,8	0,60

Source : Villalta *et al.*, 2012. Abréviations : ScScl : sclérose systémique cutanée localisée; ScScd : sclérose systémique cutanée diffuse; les anti-CENP-A et les anti-CENP-B (anti-centromère), les ATA (anti-topoisomérase I), les anti-PMScl (polymyosite scléroderma antigène) avec les deux formes anti-PMScl-100 et les anti-PM-Scl-75; les anti-ARNP III (ARN polymérase III) avec les deux formes RP-11 et RP-155, les anti-NOR-90, les anti-Ku, les anti-Th/To; les anti-PDGFR (récepteur recombinant PDGF), les anti-AAF (anti-fibrillarine) et les anti-Ro-52.

* p<0,05 significatif.

Ces résultats indiquent que les anti-CENP-A et les anti-CENP-B sont associés de façon significative à la ScS cutanée localisée, tandis que les ATA et les RP-155 sont associés de façon significative à la ScS diffuse.

Selon les auteurs, le test Euroline est capable de dépister un grand nombre d'autoanticorps simultanément et représente une approche pratique et efficace dans le diagnostic de la ScS en précisant l'association spécifique des AAC aux formes cliniques de la ScS [Villalta *et al.*, 2012].

Performance du test Euroline dans le dépistage des autoanticorps chez les patients atteints de sclérose systémique

Low et ses collaborateurs [2012] ont évalué la performance du test Euroline dans le dépistage concomitant de 13 autoanticorps liés à la ScS. Pour atteindre leur objectif, les auteurs ont analysé les sérums de 68 patients atteints de ScS, de 49 patients atteints de lupus érythémateux systémique, de 41 patients atteints d'ostéoarthrite et de 32 témoins en santé. La performance du test Euroline (spécificité, valeur prédictive positive et valeur prédictive négative) a été évaluée en comparant les patients atteints de ScS aux autres patients ci-dessus mentionnés.

Parmi les 68 patients atteints de ScS, les formes diffuses et localisées ont chacune été observées dans 48,5 % des cas, alors que la forme *sine sclerodermia* et le syndrome de chevauchement ont respectivement été observés dans 2,9 % et 25 % des cas. La performance diagnostique du test Euroline est présentée dans le tableau 5.

Tableau 5 Performance du test Euroline dans le dépistage des anticorps spécifiques de la sclérose systémique

AUTOANTI-CORPS	SCS contre OA/TS			SCS contre LES		
	SP %	VPP %	VPN %	SP %	VPP %	VPN %
ScI-70	100	100	37	100	100	51
CENP-A	100	100	54	94	83	46
CENP-B	100	100	54	96	89	47
RP11	99	100	49	98	50	42
RP155	100	100	49	100	100	43
AAF	100	100	49	100	100	42
NOR90	99	50	48	98	50	42
Th/To	100	100	49	100	100	42
PM-ScI-100	100	100	49	98	50	42
PM-ScI-75	97	50	52	98	67	42
Ku	100	100	52	96	33	41
PDGFR	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Ro-52	97	93	37	63	60	43

Source : Low *et al.*, 2012. Abréviations : ScS contre OA/TS : patients avec sclérose systémique ont été évalués en comparaison des patients avec ostéoarthrite et témoins sains; ScS contre LES : patients avec sclérose systémique ont été évalués en comparaison des patients avec lupus érythémateux systémique; SP : spécificité; VPP : valeur prédictive positive; VPN : valeur prédictive négative; NE : non évalué.

En résumé, les auteurs ont conclu que le test Euroline a démontré une très bonne spécificité pour le dépistage de la majorité des AAC et une excellente VPP pour environ la moitié des deux groupes à l'étude [Low *et al.*, 2012].

5.2. Valeur pronostique

La recherche documentaire a permis de repérer trois études démontrant l'association entre le profil d'AAC dépisté par le test Euroline et les caractéristiques cliniques et les complications des organes internes spécifiques de la ScS [Focharoen *et al.*, 2017; Patterson *et al.*, 2015; Wodkowski *et al.*, 2015].

Association entre le profil d'autoanticorps dépisté par le test Euroline et les caractéristiques cliniques de la sclérose systémique

La première étude retenue [Focharoen *et al.*, 2017] était une étude de cohorte rétrospective menée sur 285 patients thaïlandais de 18 ans et plus, diagnostiqués avec la ScS. La majorité des cas (190/285 soit 66,7 %) présentait la forme de ScS diffuse, 57 cas (20 %) présentait le syndrome de chevauchement et l'association ScS/polymyosite était observée dans 41 cas (soit 14,4 %).

Les auteurs ont conclu que les patients positifs aux ATA présentaient davantage de chance d'avoir la forme de ScS diffuse, de présenter une difformité de la main et un phénomène Raynaud. De plus, ceux qui présentent des anti-Ku positifs ont davantage de chance de présenter le syndrome de chevauchement polymyosite/ScS.

Les autres AAC dépistés par le test Euroline n'ont pas présenté une relation statistiquement significative avec les caractéristiques cliniques spécifiques à la ScS comme les troubles intestinaux (reflux œsophagien, dysphagie, atteinte de l'estomac ou de l'intestin), la fibrose pulmonaire interstitielle, l'hypertension artérielle pulmonaire, la crise sclérodermique rénale ou l'atteinte cardiaque [Focharoen *et al.*, 2017].

La seconde étude retenue est une étude de cohorte menée auprès de 505 patients australiens diagnostiqués avec la ScS [Patterson *et al.*, 2015]. Quatre groupes distincts

de patients ont été analysés selon les types des AAC positifs spécifiques de la ScS (anti-CENP, anti-RP11, anti-RP155 et ATA).

Les auteurs ont démontré que la sous-classification fondée uniquement sur la présence d'AAC spécifiques à la ScS a révélé des associations statistiquement significatives avec des caractéristiques cliniques et des complications des organes internes liés à la ScS [Patterson *et al.*, 2015].

La troisième étude retenue [Wodkowski *et al.*, 2015] a été menée auprès de 1 574 patients diagnostiqués avec la ScS d'une cohorte internationale (Canada, Australie et États-Unis). Les sérums ont été testés pour les anticorps antinucléaires par l'immunofluorescence indirecte et par Euroline pour les AAC suivants : les ATA, les anti-CENP, les anti-ARNPIII, les anti-PM-Scl-75 et les anti-PM-Scl-100.

Parmi les 1 574 patients analysés, la majorité a présenté un seul type d'AAC. Ainsi, il y avait 487 patients (30,9 %) positifs aux anti-CENP, 252 patients (15,9 %) positifs aux ATA, 206 patients (13,1 %) positifs aux anti-ARNPIII et 48 patients (3,0 %) positifs aux anti-PM-Scl-75 et les anti-PM-Scl-100. Cependant, 92 patients (5,8 %) ont présenté plus d'un AAC.

Cette étude a démontré que les anti-ARNPIII et les ATA sont associés à la ScS diffuse, tandis que les anti-CENP sont associés à la ScS limitée. La crise rénale hypertensive a été associée aux anti-ARNPIII, la maladie pulmonaire interstitielle aux ATA et les anti-CENP à l'hypertension artérielle pulmonaire. Une analyse de survie a montré une meilleure survie dans les groupes des patients positifs aux anti-PM-Scl100 et aux anti-CENP, par rapport aux groupes positifs aux anti-ARNPIII et aux anti-ATA [Wodkowski *et al.*, 2015].

En conclusion, les trois études ont démontré une association significative entre la présence des AAC spécifiques de la ScS et les caractéristiques cliniques et les complications liées à la ScS.

5.3. Valeur thérapeutique

Aucune étude n'a été retenue puisque l'analyse proposée par le centre demandeur n'a pas pour objectif de permettre le choix ou la modification d'un traitement.

5.4. Validité analytique

La recherche documentaire a permis de repérer deux études dont l'objectif était de comparer les performances du test Euroline à celles des techniques conventionnelles (TC) dans le dépistage des AAC associés à la ScS [Bonroy *et al.*, 2012b; Low *et al.*, 2012].

Concordance entre les résultats du test Euroline et ceux des techniques conventionnelles combinées

La première étude retenue a analysé le sérum de 145 patients diagnostiqués avec la ScS (qui présentaient les formes *sine sclerodermia*, cutanée limitée et cutanée diffuse) et de 277 témoins diagnostiqués avec des maladies de tissu conjonctif⁴. La présence des AAC associés à la ScS a été décelée par le test Euroline et comparée au dépistage des AAC par les techniques conventionnelles (immunofluorescence indirecte, Western blot, ARN immunoprécipitation, double immunodiffusion avec l'antigène topoisomérase-I, INNO-LIA™ ANA⁵ et protéine radio-immunoprécipitation.

Le test Euroline a détecté des AAC chez 110/145 patients (soit 76 %) et chez 19/277 témoins (soit 6,9 %), tandis que les techniques conventionnelles ont détecté des AAC chez 113/145 (soit 78 %) patients de ScS. La comparaison des performances du test Euroline à celles des TCC pour chaque AAC associé à la ScS et pour le total d'AAC et leur concordance a été évaluée avec le coefficient kappa (κ) de Cohen (tableau 6).

Tableau 6 Performance et concordance du test Euroline et des techniques conventionnelles combinées dans le dépistage des autoanticorps spécifiques à la sclérose systémique

TCC N=145		EUROLINE N=145			Coefficient κ^{\dagger}
Autoanticorps	SE %	Autoanticorps	SE %	SP %	
Anti-CENP	50	CENP-A ou B	49	97	0,848
		CENP-A et -B	41	>99	0,820
ATA	18	ATA	19	98	0,909
ARNPIII	7,6	RP 11 ou RP155	10	96	0,831
		RP11 et RP155	7,6	100	1,000
PM-Scl	2,8	PM-Scl-75 ou PM-Scl-100	17	88	0,167
		PM-Scl-75 et PM-Scl-100	2,1	>99	0,854
Th/To	2,7	Th/To	2,1	98	0,146
TOTAL			76	93	0,787 (IC 95 % : 0,618-0,884)

Source : Bonroy *et al.*, 2012b. Abréviation : TCC : les techniques conventionnelles combinées; SE : sensibilité; SP : spécificité.
 \dagger Concordance entre l'Euroline et les TCC.

L'Euroline et les techniques conventionnelles ont montré une concordance supérieure à 0,80 pour la plupart des AAC.

En conclusion, les auteurs ont souligné que le test Euroline est une alternative fiable pour les techniques conventionnelles, en particulier pour la détection des anti-CENP, des ATA, des anti-ARNPIII et des anti-PM/Scl [Bonroy *et al.*, 2012b].

La seconde étude retenue [Low *et al.*, 2012] a comparé les performances du test Euroline à celles des techniques conventionnelles (ELISA et l'IFI) dans le dépistage des AAC associés à la ScS. Lors de l'étude, les sérums de 68 patients atteints de ScS ont

⁴ 90 patients avec arthrite rhumatoïde, 58 avec lupus érythémateux systémique, 50 avec spondyloarthropathie, 49 avec ostéoarthrite, 18 avec polymyalgia rhéumatica et 12 avec vasculite et ANCA positifs.

⁵ INNO-LIATM ANA Update line immunoassay : ce test contient 13 antigènes, parmi lesquels se trouvent trois antigènes communs à Euroline systemic sclérosis : le centromère-B, la topoisomérase I, le Ro52.

été analysés. Pour évaluer la concordance entre le test Euroline et les techniques conventionnelles, le coefficient kappa (k) de Cohen et l'analyse de Bland-Altman ont été utilisés. La concordance entre le test Euroline et les techniques conventionnelles est présentée dans le tableau 7

Tableau 7 Concordance entre Euroline et les techniques conventionnelles dans le dépistage des autoanticorps spécifiques à la sclérose systémique

Autoanticorps	k*	Valeur p	Accord [†] N/N [‡] (%)
EUROLINE contre ELISA			
ATA / ATA	0,97	< 0,001	67/68 (98,5)
CENP-B / CENP-B	0,96	< 0,001	67/68 (98,5)
CENP-A / CENP-B	0,83	< 0,001	64/68 (94,1)
PM-Scl100 / PM-Scl	1,00	< 0,001	68/68 (100,0)
EUROLINE contre IFI			
CENP-B/AAN	0,77	< 0,001	62/67 (92,5)
CENP-A/AAN	0,81	< 0,001	63/67 (94,0)

Source : Low *et al.*, 2012. Abréviations : ELISA : Enzyme Linked Immunosorbent Assay; IFI : immunofluorescence indirecte; AAN : anticorps antinucléaires.

*Concordance entre le test Euroline et les techniques conventionnelles (ELISA et IFI).

†Accord : la quantification de l'accord (ou la concordance) entre les deux méthodes quantitatives de mesure utilisées dans l'étude : Euroline contre ELISA et Euroline contre IFI, selon l'approche d'Altman et Bland.

‡N/N : nombre des sérums positifs sur le total des sérums analysés.

Les auteurs estiment qu'il y avait une très bonne concordance entre les tests Euroline et ELISA pour le dépistage des anti-PMScl100, des ATA et des anti-CENP-B. Par contre, la concordance entre les tests Euroline et l'IFI était plus basse, pour le dépistage des anti-CENP-A et des anti-CENP-B [Low *et al.*, 2012].

5.5. Données fournies par le demandeur

Le laboratoire demandeur effectue des contrôles de qualité en vérifiant la corrélation entre leurs résultats et les résultats du laboratoire Mitogen (Calgary, Alberta) chez des patients avec ScS. Un exemple de tableau de corrélation entre les résultats du CHUM et Mitogen (Calgary, Alberta) est présenté dans l'annexe A.

6. IMPACT BUDGÉTAIRE

L'analyse d'impact budgétaire considère les coûts liés à l'ajout au *Répertoire* du panel sclérodermie utilisé pour diagnostiquer la sclérose systémique. Les coûts sont projetés sur un horizon temporel de 3 ans selon la perspective du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). L'analyse repose sur des données épidémiologiques ainsi que sur des hypothèses appuyées par des études cliniques et l'opinion d'experts. L'évaluation des coûts est présentée au tableau 8. Les principales hypothèses émises aux fins de l'analyse sont les suivantes :

- ✓ L'analyse proposée cible des patients (adultes et enfants) présentant des lésions cutanées sclérodermiques (sclérodermie limitée, sclérodermie diffuse et syndrome de chevauchement). Elle vise aussi les patients suspectés de sclérose systémique sans atteinte cutanée ou *sine sclerodermia* de même que les patients positifs aux anticorps antinucléaires suggérant une maladie auto-immune.
- ✓ En 2016-17, l'analyse proposée a fait l'objet de 124 envois hors Québec, pour un coût total de 11 637 \$. Cela représente un coût moyen de 93,85 \$ par analyse. Le rapatriement de l'ensemble de ces envois hors Québec est prévu dès la première année suivant l'ajout de l'analyse au *Répertoire*.
- ✓ Selon l'augmentation du nombre d'envois hors Québec observée au cours des dernières années, il est estimé que 166, 201 et 235 analyses seraient réalisées au cours des trois prochaines années, respectivement. Ces projections sont conformes aux estimations (200 analyses par année en moyenne) du demandeur.
- ✓ La valeur pondérée proposée par le demandeur est de 63.
- ✓ À la suite de l'introduction de cette analyse au *Répertoire*, aucune modification de la prise en charge des patients n'est anticipée.

Tableau 8 Coûts liés à l'introduction au *Répertoire* du panel sclérodermie

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Scénario de base : <u>sans</u> l'ajout du panel sclérodermie au <i>Répertoire</i>				
Analyses hors Québec	166	201	235	602
Coûts	15 579 \$	18 864 \$	22 055 \$	56 498 \$
Nouveau scénario : <u>avec</u> l'ajout du panel sclérodermie au <i>Répertoire</i>				
Analyses panel sclérodermie	166	201	235	602
Coûts	10 458 \$	12 663 \$	14 805 \$	37 926 \$
Impact net	-5 121 \$	-6 201 \$	-7 250 \$	-18 572 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, réduction de coûts la plus élevée			-18 698 \$
	Pour 3 ans, réduction de coûts la plus faible			-13 973 \$

Ainsi, l'ajout au *Répertoire* du panel sclérodermie utilisé pour diagnostiquer la sclérose systémique pourrait générer une réduction de coûts d'environ 19 000 \$ sur l'ensemble des trois premières années.

7. ENJEUX ORGANISATIONNELS, ÉTHIQUES, SOCIAUX ET JURIDIQUES

Certains enjeux organisationnels sont liés à la présente analyse. À ce titre, la détection des AAC spécifiques à la ScS par les techniques conventionnelles prend beaucoup de temps. Le test Euroline constitue une alternative fiable et rapide aux techniques conventionnelles, en particulier pour la détection des anti-CENP, des ATA, des anti-ARNPIII et des anti-PM/ScI.

Il y a cinq AAC spécifiques à la ScS (anti-CENP, ATA, anti-ARNP-III, anti-Th/To et anti-fibrillarine) qui représentent 75 à 80 % des AAC observés dans la ScS. Les autres AAC comme les anti-PM/ScI, anti-Ku, anti-Ro et anti-NOR90 ne sont pas spécifiques à la ScS, mais sont associés à la ScS et présentent un degré varié de signification clinique. Les tests les plus largement disponibles sont ELISA pour la détection des anti-ScI-70 et l'immunofluorescence indirecte ou ELISA pour la détection des anti-CENP. Cependant, 40 % des patients atteints de ScS sont négatifs aux deux AAC. La disponibilité d'un essai tel qu'Euroline, qui permet la détection simultanée des 13 AAC, est utile pour identifier de tels patients.

8. POSITIONS OU ORIENTATIONS D'ORGANISATIONS D'INTÉRÊT CONCERNANT L'ANALYSE ÉVALUÉE.

Le Collège américain de rhumatologie et la Ligue européenne contre le rhumatisme pour la sclérose systémique soulignent que la présence des autoanticorps spécifiques (anti-centromère [anti-CENP-A et anti-CENP-B]), anti-ScI70 [anti-topoisomérase I] et anti-ARN-polymérase III [anti-RP11 et anti-RP155]) doit être prise en compte dans la classification de la sclérose systémique [Van den Hoogen *et al.*, 2013]. Cependant, ils ne font aucune mention du panel sclérodermie.

Des lignes directrices européennes en dermatologie soulignent que :

- ✓ pour les cas de sclérodermie localisée, le dépistage des anticorps antinucléaires de routine n'est pas recommandé, sauf pour confirmer ou exclure la ScS;
- ✓ pour les patients chez qui il y a suspicion de ScS précoce, le dépistage des anticorps spécifiques de la ScS constitue un bon moyen de prédiction de l'évolution de la maladie;
- ✓ pour les patients présentant un syndrome de chevauchement de la ScS avec les maladies auto-immunes, le dépistage des AAC associés à chaque maladie auto-immune est recommandé pour les différencier [Knobler *et al.*, 2017]. Cependant, il n'est fait aucune mention du test proposé par le demandeur.

La Haute Autorité de Santé (HAS) souligne que la recherche d'AAC constitue un des examens complémentaires de première intention réalisés au stade de suspicion de la ScS. L'immunofluorescence indirecte est mentionnée comme analyse de recherche d'AAC [HAS, 2017].

9. RECOMMANDATION DE L'INESSS

Panel sclérodermie

La recommandation de l'INESSS

- Introduction de l'analyse dans le *Répertoire*
- Refus d'introduction de l'analyse dans le *Répertoire*

Précisions accompagnant la recommandation

- ✓ Le comité recommande l'introduction du panel, mais uniquement sur la base des 5 anticorps suivants, dont la pertinence a été démontrée (anti-CENP, ATA, anti-ARNP-III, anti-TH/To et anti-fibrillarine). La pertinence de rapporter les résultats pour les autres anticorps pourra être réévaluée lorsque des données supplémentaires seront disponibles.
- ✓ La recommandation d'introduction est conditionnelle à ce que le laboratoire demandeur :
- ✓ présente un algorithme de prise en charge plus précis;
- ✓ produise un plan complet et détaillé de validation analytique et fournisse les résultats lorsqu'ils seront disponibles.

ANNEXE A

Corrélation entre les résultats du test Euroline analysés au CHUM et les résultats du test Euroline analysés chez Mitogen Laboratory Calgary (Alberta)

# Patients		Sci-70	CENP A	CENP B	RP11	RP155	Fibrillarln	NOR90	Th/To	PM-Scl100	PM-Scl75	Ku	PDGFR	Ro52	
1) 17-193-05637	D	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Mitogen
		0	0	0	++	0	0	0		0	0	0	0	0	CHUM
2) 17-216-04623	G	0	0	0	++	++	0	0	0	0	0	0	0	0	Mitogen
		0	0	0	+++	+++	0	0	0	0	0	0	0	0	CHUM
3) 17-180-06148	A	0	+++	+++	0	0	++	0	0	0	0	0	0	++	Mitogen
		0	+++	+++	0	0	+++	0	0	0	0	0	0	+++	CHUM
4) 17-199-06211	C	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Mitogen
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	CHUM
5) 17-242-05347	E	0	0	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	Mitogen
		0	0	0	0	0	0	0	++	0	0	0	0	0	CHUM
6) 17-243-06207	H	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Mitogen
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	CHUM
7) 17-236-05948	B	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Mitogen
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	CHUM
8) 17-230-02931	F	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Mitogen
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	CHUM
# Patients		Sci-70	CENP A	CENP B	RP11	RP155	Fibrillarln	NOR90	Th/To	PM-Scl100	PM-Scl75	Ku	PDGFR	Ro52	
1) 17-249-06588		0	0	0	+++	++	0	0	0	0	0	0	0	0	Mitogen
		0	0	0	+++	+++	0	0	0	0	0	0	0	0	CHUM
2) 17-269-06799		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	Mitogen
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	CHUM
3) 17-272-05063		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+++	Mitogen
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+++	CHUM
4) 17-275-06868		0	0	0	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	Mitogen
		0	0	0	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	CHUM
5) 17-270-06447		0	0	0	+++	++	0	0	0	0	0	0	0	0	Mitogen
		0	0	0	+++	+++	0	0	0	0	0	0	0	0	CHUM
6) 17-208-05781		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Mitogen
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	CHUM
7) 17-261-06783		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Mitogen
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	CHUM
18-019-04211		0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	+	0	0	Mitogen
		0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	++	0	0	CHUM
18-024-04761		0	+++	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Mitogen
		0	+++	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	CHUM
18-029-05638		0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	Mitogen
		0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	CHUM
18-031-05327		0	0	++	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Mitogen
		0	0	+++	++	0	0	0	0	0	0	0	0	0	CHUM
# Patients		Sci-70	CENP A	CENP B	RP11	RP155	Fibrillarln	NOR90	Th/To	PM-Scl100	PM-Scl75	Ku	PDGFR	Ro52	
17-339-05529		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+++	Mitogen
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+++	CHUM
17-341-04999		0	0	++	0	+	0	0	0	0	++	0	0	0	Mitogen
		0	0	+++	0	++	0	0	0	0	+++	0	0	0	CHUM
17-333-05363		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	Mitogen
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	CHUM
18-025-05231		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	Mitogen
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	CHUM
18-044-05757		0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Mitogen
		0	0	0	+++	0	0	0	0	0	0	0	0	0	CHUM
17-336-05615		0	0	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	++	Mitogen
		0	0	0	0	0	0	0	++	0	0	0	0	+++	CHUM
18-044-02027		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Mitogen
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	CHUM
18-024-04761		0	+++	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Mitogen
		0	+++	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	CHUM
18-052-05372		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Mitogen
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	CHUM
18-025-05410		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Mitogen
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	CHUM
17-331-04704		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Mitogen
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	CHUM
18-059-01811		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Mitogen
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	CHUM
Analyses Chez Mitogen Lab. Calgary															Mitogen
Analyses au CHUM															CHUM

RÉFÉRENCES

- Bonroy C, Smith V, Van Steendam K, Van Praet J, Deforce D, Devreese K, De Keyser F. Fluoroenzymeimmunoassay to detect systemic sclerosis-associated antibodies: Diagnostic performance and correlation with conventional techniques. *Clin Exp Rheumatol* 2012a;30(5):748-55.
- Bonroy C, Van Praet J, Smith V, Van Steendam K, Mimori T, Deschepper E, et al. Optimization and diagnostic performance of a single multiparameter lineblot in the serological workup of systemic sclerosis. *J Immunol Methods* 2012b;379(1-2):53-60.
- Chang WS, Schollum J, White DH, Solanki KK. A cross-sectional study of autoantibody profiles in the Waikato systemic sclerosis cohort, New Zealand. *Clin Rheumatol* 2015;34(11):1921-7.
- Diab S, Dostrovsky N, Hudson M, Tatibouet S, Fritzler MJ, Baron M, Khalidi N. Systemic sclerosis sine scleroderma: A multicenter study of 1417 subjects. *J Rheumatol* 2014;41(11):2179-85.
- Foocharoen C, Watcharenwong P, Netwijitpan S, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, Nanagara R. Relevance of clinical and autoantibody profiles in systemic sclerosis among Thais. *Int J Rheum Dis* 2017;20(10):1572-81.
- Hanke K, Bruckner CS, Dahnrich C, Huscher D, Komorowski L, Meyer W, et al. Antibodies against PM/Scl-75 and PM/Scl-100 are independent markers for different subsets of systemic sclerosis patients. *Arthritis Res Ther* 2009;11(1):R22.
- Haute Autorité de Santé (HAS). Sclérodémie systémique. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Saint-Denis La Plaine, France : HAS; 2017. Disponible à : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-11/pnds__sclerodemie_web.pdf.
- Kayser C et Fritzler MJ. Autoantibodies in systemic sclerosis: Unanswered questions. *Front Immunol* 2015;6:167.
- Knobler R, Moinzadeh P, Hunzelmann N, Kreuter A, Cozzio A, Mouthon L, et al. European dermatology forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 2: Scleromyxedema, scleredema and nephrogenic systemic fibrosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31(10):1581-94.
- Liaskos C, Marou E, Simopoulou T, Barmakoudi M, Efthymiou G, Scheper T, et al. Disease-related autoantibody profile in patients with systemic sclerosis. *Autoimmunity* 2017;50(7):414-21.
- Low AH, Wong S, Thumboo J, Ng SC, Lim JY, Ng X, et al. Evaluation of a new multi-parallel line immunoassay for systemic sclerosis-associated antibodies in an Asian population. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(8):1465-70.
- Mierau R, Moinzadeh P, Riemekasten G, Melchers I, Meurer M, Reichenberger F, et al. Frequency of disease-associated and other nuclear autoantibodies in patients of the German Network for Systemic Scleroderma: Correlation with characteristic clinical features. *Arthritis Res Ther* 2011;13(5):R172.

- Moinzadeh P, Aberer E, Ahmadi-Simab K, Blank N, Distler JH, Fierlbeck G, et al. Disease progression in systemic sclerosis-overlap syndrome is significantly different from limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2015;74(4):730-7.
- Patterson KA, Roberts-Thomson PJ, Lester S, Tan JA, Hakendorf P, Rischmueller M, et al. Interpretation of an extended autoantibody profile in a well-characterized Australian systemic sclerosis (Scleroderma) cohort using principal components analysis. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(12):3234-44.
- Peterson LK, Jaskowski TD, Mayes MD, Tebo AE. Detection of anti-U3-RNP/fibrillarin IgG antibodies by line immunoblot assay has comparable clinical significance to immunoprecipitation testing in systemic sclerosis. *Immunol Res* 2016;64(2):483-8.
- Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013;65(11):2737-47.
- Villalta D, Imbustaro T, Di Giovanni S, Lauriti C, Gabini M, Turi MC, Bizzaro N. Diagnostic accuracy and predictive value of extended autoantibody profile in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2012;12(2):114-20.
- Wielosz E, Dryglewska M, Majdan M. Serological profile of patients with systemic sclerosis. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2014;68:987-91.
- Wodkowski M, Hudson M, Proudman S, Walker J, Stevens W, Nikpour M, et al. Clinical correlates of monospecific anti-PM75 and anti-PM100 antibodies in a tri-nation cohort of 1574 systemic sclerosis subjects. *Autoimmunity* 2015;48(8):542-51.

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563

inesss.qc.ca

