

# AUTOANTICORPS ANTINEURONAUX – DÉTECTION DE L'ANTI-PCA2 DANS LES CAS D'ATTEINTE AUTO-IMMUNE DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL (RÉFÉRENCE – 2014.03.008)

Avis d'évaluation

## 1 INFORMATION GÉNÉRALE

- 1.1 **Demandeur** : CHUM – Hôpital Notre-Dame
- 1.2 **Date de transmission de l'avis au ministre** : 2 mai 2016
- 1.3 **Date de publication de l'avis** : 30 juin 2016

### Mise en garde

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

### Conflit d'intérêts

Le Dr 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 la validation du présent avis, les experts consultés sont le Dr Martin Savard (neurologue, CHU de Québec) et la Dre Annie Dionne (neurologue spécialisée en maladies neuromusculaires, CHU de Québec).

## 2 ANALYSE ET TECHNIQUE ÉVALUÉE

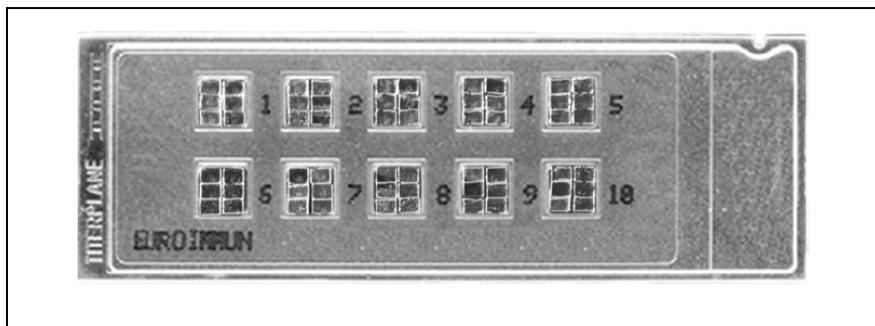
### 2.1 Nom de l'analyse

Analyse sérologique des autoanticorps anti-PCA2 par immunofluorescence indirecte sur coupe de tissu (en anglais *tissue-based assay*).

### 2.2 Description brève de l'analyse et précisions techniques et cliniques

La trousse IIFT Neurology Mosaic 14 utilise la technique TITERPLANE<sup>MC</sup> mise au point par EUROIMMUN (Figure 1), une technologie qui fait appel aux biopuces. Cette technologie consiste à utiliser des lamelles de verre couvertes de coupes de tissus ou de cellules transfectées exprimant la protéine d'intérêt. Ces lamelles sont coupées en fragments de quelques millimètres (biopuces), puis fixées sur une lame et disposées en groupe (champ) pour en faciliter l'observation au microscope. Selon le format de la trousse, une lame peut contenir de 3 à 10 champs et de 1 à 8 biopuces par champ, ce qui permet l'analyse de plusieurs échantillons et anticorps à la fois.

**Figure 1 Schéma d'une lame à biopuces pour immunofluorescence indirecte de EUROIMMUN**



Source : EUROIMMUN France. Bio Advance : standardisation et modernisation de l'IFI [site Web], disponible à : <http://www.bio-advance.com/index.php/techniqueifi> (consulté le 3 février 2016).

Les échantillons ou les réactifs sont déposés dans les aires de réaction d'un support de lame. Les aires de réaction correspondent aux emplacements des biopuces de la lame. L'incubation est amorcée lorsque la lame avec biopuces est posée à l'envers sur le support de lame (TITERPLANE). Toutes les biopuces sont en contact avec les liquides et les réactions individuelles commencent simultanément dans les mêmes conditions.

Les échantillons de sérum ou de plasma dilués à raison de 1/10 (ou liquide céphalorachidien non dilué) sont ajoutés aux aires de réaction d'un support de lame, puis incubés en présence des cellules ou des tissus fixés aux biopuces. Par la suite, les anticorps présents dans les échantillons sont détectés à l'aide d'anticorps anti-immunoglobulines humaines couplés à la fluorescéine. Finalement, les biopuces sont couvertes d'un milieu d'inclusion à base de glycérol puis d'une lamelle, afin de permettre l'observation de la fluorescence au microscope. Une évaluation semi-quantitative peut aussi être réalisée pour déterminer le titre en anticorps par dilution en série des échantillons.

Chaque champ d'une lame de la trousse IIFT Neurology Mosaic 14 comporte deux biopuces recouvertes de tissus de primate (tissu de cervelet et tissu intestinal)

permettant la détection des anticorps anti-PCA2, anti-PCA1 (anti-Yo) et anti-Tr. Le profil de fluorescence des anti-PCA1 diffère de celui des anti-PCA2, ce qui permet de les distinguer. Sur le tissu de cervelet, les anti-PCA1 réagissent avec le cytoplasme des cellules de Purkinje, tandis que les anti-PCA2 réagissent avec le cytoplasme et les dendrites des cellules de Purkinje. Étant donné que les anti-PCA1 (anti-Yo), les anti-PCA2, les anti-Ri et les anti-Hu présentent tous une réaction positive sur tissu de cervelet (noyau, cytoplasme, dendrites), une réaction positive sur le tissu intestinal indique la présence d'anti-Hu. Une réaction positive des noyaux neuronaux de cervelet associée à une réaction négative sur tissu intestinal indique pour sa part la présence d'anti-Ri.

AUTOANTICORPS	TISSU (SUBSTRAT)	
	CERVELET (NEURONES)	INTESTIN
Anti-PCA2	cytoplasme et dendrites	négatif
Anti-PCA1 (anti-Yo)	cytoplasme	négatif
Anti-Hu	noyau	positif
Anti-Ri	noyau	négatif

### 2.3 Modalités d'administration du test

Une fois que les autres causes possibles (traumatique, vasculaire, toxique, métabolique, médicamenteuse ou infectieuse) ont été éliminées, un bilan néoplasique (techniques d'imagerie) et un bilan paranéoplasique (autoanticorps antineuronaux) de base peuvent être demandés par le neurologue. Un échantillon de sang (et parfois de liquide céphalorachidien) est prélevé au centre de prélèvement puis acheminé vers le laboratoire central à des fins de centrifugation et de récolte du sérum, lequel sera congelé à -20 °C jusqu'au moment de l'analyse. Le temps de réponse est de 2 à 4 semaines.

### 2.4 Société ou concepteur

La trousse IIFT Neurology Mosaic 14 a été mise au point par la compagnie EUROIMMUN MEDIZINISCHE LABORDIAGNOSTIKA AG (Lübeck, Allemagne).

### 2.5 Statut d'homologation (Santé Canada, FDA)

Trousse IIFT Neurology Mosaic 14 (cat. n° FA-1111-1005-14); Santé Canada (n° 74082) 2007-05-18

### 2.6 Valeur pondérée : 29,17

## 3 CONTEXTE

### 3.1 Patients ciblés

Patients présentant des symptômes laissant supposer la présence d'un syndrome encéphalitique ou de dégénérescence cérébelleuse

### 3.2 Description des maladies visées

Les syndromes dits paranéoplasiques sont la conséquence d'une réaction immunitaire à certains antigènes neuronaux aussi exprimés par la tumeur [Karim et Jacob, 2012]. Généralement, la réponse immunitaire amorcée stoppe avec succès la croissance de la tumeur, ce qui rend cette dernière occulte au moment où le patient développe des symptômes neurologiques. Ainsi, parce que plusieurs années peuvent s'écouler avant la détection d'un cancer sous-jacent, un suivi étroit des patients qui présentent des anticorps paranéoplasiques est requis [Hoffmann *et al.*, 2008].

Lorsque, par ailleurs, la réponse immunitaire se manifeste dans le système nerveux central, l'atteinte des neurones par les autoanticorps occasionne divers symptômes et troubles neurologiques [Roberts et Darnell, 2004].

On distingue deux catégories de syndromes paranéoplasiques du système nerveux central, à savoir les syndromes classiques, où les anticorps sont dirigés contre des protéines intracellulaires (aussi appelés anticorps onconeuronaux), et les syndromes où les anticorps sont dirigés contre des protéines membranaires ou synaptiques [Graus *et al.*, 2010]. Les principales caractéristiques de ces deux catégories de syndromes sont présentées dans le tableau 1 ci-après.

**Tableau 1 Caractéristiques des syndromes paranéoplasiques du système nerveux central**

	<b>SYNDROMES CLASSIQUES<sup>1</sup> À CIBLE INTRACELLULAIRE</b>	<b>SYNDROMES À CIBLE MEMBRANAIRE OU SYNAPTIQUE</b>
<b>ANTICORPS</b>	Anticorps onconeuronaux : Hu (ANNA-1), Ri (ANNA-2), Yo (PCA1), Ma2/Ta (PNMA2), CV2 (CRMP5), amphiphysine, <b>PCA2</b>	NMDAR, VGKC* (Lgi1 et Caspr2), AMPAR, GABA(B)R
<b>PATHOGÉNICITÉ</b>	Aucune corrélation entre le taux d'anticorps et la gravité de la maladie (marqueur non pathogénique) (1)	Corrélation directe entre le taux d'anticorps et la gravité de la maladie (1)
<b>CANCER ASSOCIÉ</b>	La majorité des syndromes sont paranéoplasiques Cancer sous-jacent (> 90 % des cas) (cancer du poumon à petites cellules, cancer du sein et des ovaires, thymomes) (1, 2)	Moins souvent paranéoplasiques (2, 3, 4) Lgi1 (< 10 %) (5) Caspr2 (20 % à 40 %) (4, 5, 11, 13) GABA(B)R (60 %) (6) AMPA (70 %) (7)
<b>TRAITEMENT</b>	Traitement de la néoplasie causale, résection de la tumeur, stabilisation des symptômes neurologiques (2)	Immunothérapie : prednisone, immunoglobulines intraveineuses, plasmaphérèse, Rituximab, cyclophosphamide (2, 8, 9)
<b>RÉPONSE AU TRAITEMENT</b>	Faible réponse à l'immunothérapie (2)	Bonne réponse au traitement (3, 5, 10), récupération significative ou complète chez 70 % à 80 % des patients (11)
<b>PRONOSTIC</b>	Pronostic défavorable (2)	Pronostic plus favorable (12)

Sources: (1) Karim et Jacob, 2012; (2) Honnorat, 2014; (3) Irani *et al.*, 2011; (4) Varley *et al.*, 2015; (5) Irani *et al.*, 2010; (6) Lancaster *et al.*, 2010; (7) Lai *et al.*, 2009; (8) Irani *et al.*, 2013; (9) Vincent *et al.*, 2004; (10) Irani *et al.*, 2008; (11) Lancaster *et al.*, 2011; (12) Le Dault *et al.*, 2016; (13) Leyboldt *et al.*, 2015.

\* VGKC (*voltage-gated potassium channel complex*) est un complexe de protéines membranaires qui comprend Lgi1 et Caspr2.

<sup>1</sup> Le terme « syndrome classique » s'applique aux syndromes neurologiques qui sont souvent associés à un cancer. Le diagnostic d'un tel syndrome devrait mener à la recherche d'une tumeur occulte, sans qu'il soit tenu compte des anticorps détectés [Graus *et al.*, 2004].

En 2004, un regroupement international de neurologues a suggéré de définir un syndrome neurologique paranéoplasique (SNP) « confirmé » ou « probable » à partir de différents critères diagnostiques (Annexe A). Selon ces critères, en l'absence de cancer détecté, seuls les anticorps onconeuronaux « bien caractérisés » peuvent être utilisés pour que le trouble associé soit considéré comme étant un SNP confirmé [Graus *et al.*, 2004].

Les anticorps onconeuronaux « bien caractérisés » sont ceux pour lesquels un profil réactionnel est reconnaissable en immunohistochimie et pour lesquels l'immunoblot sur protéine recombinante doit être utilisé pour en confirmer la spécificité [Graus *et al.*, 2004]. Actuellement, six anticorps onconeuronaux sont considérés comme étant « bien caractérisés », soit les anti-Hu, les anti-Yo, les anti-Ri, les anti-CV2, les anti-Ma2/Ta et les anti-amphiphysine. Contrairement à ces six anticorps, l'anti-PCA2 est considéré comme un anticorps partiellement caractérisé [Graus *et al.*, 2004].

La liste des divers syndromes et cancers fréquemment associés aux anticorps onconeuronaux est présentée dans le tableau 2 ci-après.

**Tableau 2 Syndromes et principaux cancers associés aux anticorps onconeuronaux**

ANTICORPS ONCONEURONAUX	PRINCIPAUX SYNDROMES ASSOCIÉS	PRINCIPAUX CANCERS ASSOCIÉS
Anti-Hu (anti-ANNA-1)	Encéphalomyélite, encéphalite limbique, dégénérescence cérébelleuse, neuropathie sensorielle	CPPC
Anti-Yo (anti-PCA-1)	Dégénérescence cérébelleuse	Cancer du sein et des ovaires
Anti-Ri (anti-ANNA-2)	Dégénérescence cérébelleuse, encéphalite du tronc cérébral	CPPC, cancer du sein
Anti-CV2 (anti-CRMP5)	Encéphalomyélite, dégénérescence cérébelleuse, chorée, neuropathie sensorielle, encéphalite limbique	CPPC, thymome
Anti-Ma2/Ta (PNMA2)	Encéphalite (limbique, tronc cérébral), dégénérescence cérébelleuse	Cancer des cellules germinales (testicules), cancer du poumon
Anti-amphiphysine	Syndrome de l'homme raide	Cancer du sein et du poumon
Anti-PCA2	Syndromes variés	CPPC

Source : adapté de Graus *et al.*, 2004.

Abréviation : CPPC : cancer du poumon à petites cellules

Selon une étude menée par le PNS Euronetwork consortium (consortium européen regroupant 20 centres dans 11 pays) sur 979 patients [Giometto *et al.*, 2010], les SNP les plus fréquents sont la dégénérescence cérébelleuse (24,3 %), la neuropathie sensorielle (24,3 %, atteinte périphérique) et l'encéphalite limbique (10 %). Le profil

d'anticorps onconeuronaux évalué chez ces patients a révélé que l'anti-Hu est l'autoanticorps le plus fréquent (38,8 %), suivi de l'anti-Yo (13,4 %). La fréquence des autres anticorps onconeuronaux était inférieure à 10 %. Par ailleurs, le cancer du poumon à petites cellules, le cancer du sein, le cancer des ovaires et le cancer du poumon non à petites cellules sont les cancers les plus fréquemment associés avec un SNP, ce qui représente 66,5 % des cancers identifiés.

### **3.3 Nombre prévu d'analyses et de patients visés**

Selon le demandeur, de 25 à 50 analyses seront réalisées, par année, dans la population desservie par le centre demandeur et de 50 à 125, par année, au Québec, d'après une estimation des requêtes futures faite à partir d'extrapolations par des neurologues.

### **3.4 Spécialités médicales concernées**

Neurologie, hématologie-oncologie.

### **3.5 Brève description de la situation actuelle**

La technique considérée comme la technique de référence pour la détection des anticorps onconeuronaux est l'immunohistochimie sur coupes de cerveau combinée à l'immunoblot sur protéines recombinantes purifiées visant à confirmer la spécificité de ces anticorps [Maat *et al.*, 2013].

Par contre, puisque l'antigène reconnu par l'anti-PCA2 n'est pas connu, actuellement, aucun test antigène spécifique n'utilise une protéine recombinante [Jarius et Wildemann, 2015].

En immunohistochimie, le profil réactionnel des divers anticorps est similaire et il peut être difficile pour un utilisateur non expert de bien les distinguer. Ainsi, l'utilisation de différents tissus facilite la distinction entre les différents profils réactionnels des anticorps [Jarius et Wildemann, 2015].

### **3.6 Données médico-administratives**

Aucune donnée issue du *Répertoire québécois* et système de mesure des procédures de biologie médicale n'est disponible aux fins de cette analyse, parce qu'il s'agit d'une nouvelle analyse. Aucun envoi hors Québec n'a été documenté dans la base de données du ministère de la Santé et des Services sociaux concernant l'année 2013-2014.

### **3.7 Brève description des avantages allégués de l'analyse proposée**

La présence d'anticorps onconeuronaux indique la nature paranéoplasique d'un trouble neurologique. Ainsi, la détection de ces anticorps permet de confirmer un diagnostic de syndrome neurologique paranéoplasique, mais également de limiter à certains organes la recherche d'un cancer sous-jacent (visée pronostique).

Étant donné que les profils de fluorescence de l'anti-PCA1 (anti-Yo) et de l'anti-PCA2 obtenus à l'aide de la trousse IIFT Neurology Mosaic 14 (voir la section 2.2) sont distincts, la recherche d'un cancer du sein et/ou des ovaires ou d'un cancer du poumon respectivement pourrait être amorcée (voir la section 4.1, étude de Vernino).

L'anti-PCA2 est associé au cancer du poumon [Graus *et al.*, 2004; Pittock *et al.*, 2004; Vernino et Lennon, 2000]. De plus, le cancer du poumon peut aussi être associé à

l'anti-Hu, en partie à l'anti-Ri et à l'anti-CV2, puis à l'anti-amphiphysine (particulièrement en présence d'anti-Hu ou d'anti-CV2) (voir le tableau 2 et l'avis d'évaluation intitulé *Analyse sérologique d'autoanticorps antineuronaux*) [Horta *et al.*, 2014; Graus *et al.*, 2004]. Dans le cas où les résultats relatifs à tous ces anticorps seraient négatifs, la recherche d'anti-PCA2 pourrait être utile pour repérer un cancer du poumon, bien qu'en pareil cas un tel diagnostic soit rarissime<sup>2</sup>.

### 3.8 Assurance qualité

Des sérums positifs serviront au contrôle de qualité interne; la participation à des contrôles de qualité externes est prévue lorsqu'ils seront disponibles.

### 3.9 Remplacement d'un autre test

La détection de l'autoanticorps anti-PCA2 ne remplace aucune autre analyse incluse dans le *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*.

## 4 DONNÉES PROBANTES

### 4.1 Valeur diagnostique

Bien que les autoanticorps anti-PCA2 soient peu fréquents, leur portrait immunohistochimique caractéristique et leur association à un type de cancer spécifique ont été rapportés dans les trois études repérées (Tableau 3). L'étude de Vernino et Lennon [2000] avait pour objectif de définir les critères immunohistochimiques permettant de distinguer les anti-PCA1, les anti-PCA2 et les anti-PCA-Tr. Une évaluation sérologique par immunofluorescence réalisée à la clinique Mayo a d'abord permis de désigner 10 sérums anti-PCA2+, dont un provenant d'un patient qui ne présentait aucun symptôme neurologique. L'analyse des sérums a été réalisée par immunohistochimie, puis confirmée par *western blot* sur protéines de cervelet de rat ou de tissu tumoral. Le portrait immunohistochimique de ces sérums anti-PCA2+ s'est avéré différent de celui d'un anti-PCA1 (anti-Yo) (associé au cancer du sein et des ovaires) ou d'un anti-Tr (associé au lymphome de Hodgkin). Par ailleurs, les patients chez lesquels l'anti-PCA2 a été détecté présentaient tous un cancer du poumon à petites cellules et une majorité avait d'autres anticorps. Les auteurs concluent qu'il est important de distinguer l'anti-PCA1 (anti-Yo), l'anti-PCA2 et l'anti-Tr, parce qu'ils sont associés à des cancers différents.

L'occurrence de symptômes neurologiques multifocaux pourrait être le reflet d'une réponse immunitaire dirigée contre plusieurs antigènes onconeuronaux, générant ainsi la production de plusieurs autoanticorps. Afin de vérifier cette hypothèse, une étude a été menée par Pittock et ses collaborateurs [2004], dans l'objectif de mesurer la fréquence des autoanticorps coexistants, et du cancer qui y est associé, dans une cohorte de 60 000 patients, évalués entre le 1<sup>er</sup> janvier 2000 et le 31 décembre 2003, chez lesquels un syndrome neurologique paranéoplasique (SNP) était suspecté. L'analyse sérologique a été réalisée par immunofluorescence indirecte, puis confirmée par *western blot*. Un autoanticorps a été détecté chez

---

<sup>2</sup> Information obtenue du Dr Martin Savard (communication écrite du 26 février 2016).

553 patients (0,92 %) et, chez 31 % de ceux-ci, plus d'un autoanticorps a été détecté. L'anti-PCA2 a été détecté chez 36 (0,06 %) des 60 000 patients et a été fréquemment trouvé en présence d'anti-Hu, d'anti-CV2, d'anti-amphiphysine ou d'anti-ANNA-3. Ainsi, la fréquence cumulative d'anticorps coexistants était de 50 % concernant l'anti-PCA2, comparativement à 0 % concernant l'anti-PCA1 (anti-Yo). Parmi les patients dont les données cliniques étaient disponibles, un cancer du poumon à petites cellules ou non à petites cellules était présent chez 89 % des patients chez lesquels l'anti-PCA2 a été détecté et un cancer du sein, des ovaires ou de l'utérus était présent chez 91,2 % des patients chez lesquels l'anti-PCA1 (anti-Yo) a été détecté. Les auteurs concluent qu'une évaluation sérologique d'un profil d'autoanticorps permet de prédire un cancer spécifique qui n'est pas suspecté cliniquement par le profil neurologique, ce qui accélère le diagnostic du cancer et le traitement. Une autre étude avait pour objectif d'évaluer si certains groupes d'autoanticorps permettaient de prédire le type de cancer associé à un SNP. Pour ce faire, une analyse mathématique des résultats d'évaluation des autoanticorps présents dans le sérum de 78 889 patients (de 2008 à 2011) chez lesquels le SNP était suspecté a été réalisée, puis validée à l'aide d'un groupe de 368 patients atteints d'un cancer du poumon, du thymus ou des amygdales. L'évaluation sérologique comprenait 15 autoanticorps, dont l'anti-Hu, l'anti-Ri, l'anti-Yo, l'anti-CV2, l'anti-amphiphysine et l'anti-PCA2. L'anti-PCA2 était présent chez 24 patients (0,03 %) et a été détecté plus fréquemment en combinaison avec l'anti-CV2 et l'anti-Hu. Les auteurs concluent que les anticorps onconeuronaux coexistent généralement en groupes spécifiques, détectables par une analyse simultanée de plusieurs anticorps. De plus, ils affirment que ces combinaisons d'anticorps sont fortement prédictives de certains types de cancers, ce qui permet de limiter la recherche du cancer à certains organes [Horta *et al.*, 2014].

**Tableau 3 Valeur diagnostique de l'anti-PCA2 et cancers associés**

ÉTUDE	NOMBRE DE PATIENTS	ANTICORPS DÉTECTÉS (NOMBRE DE CAS OU %)	ANTICORPS COEXISTANTS (NOMBRE OU %)	CANCER DÉTECTÉ NOMBRE (%)
Vernino et Lennon, 2000	9 avec SN 58 sans SN + CPPC	PCA2 (10) dont 1 sans SN PCA2 seul (3) PCA2 groupé* (7)	PCA2 + AchR ou VGCC (6) PCA2 + CV2 (1)	CPPC
Pitcock <i>et al.</i> , 2004	60 000 SNP suspecté	553/60 000 (0,92 %)  Hu : 216 (0,36) CV2 : 210 (0,35) PCA1 (Yo) : 102 (0,17) <b>PCA2 : 36 (0,06)</b> Amph : 24 (0,04) Ri : 12 (0,02) ANNA-3 : 6 (0,01) <sup>†</sup>	Un Ac ou plus (31 %)  <u>Fréquence cumulative :</u> PCA2 groupé* (50 %) (Hu, CV2, amphiphysine, ANNA-3) PCA1 (Yo) (0 %)	PCA2 : 17/19‡ (89) CPPC ou CPNPC 15/17  PCA1 : 62/68 (91,2) Sein, ovaires, utérus
Horta <i>et al.</i> , 2014	78 889 cas de SNP suspecté	PCA2 (24; 0,03)	PCA2 + CV2 (6; 25 %) PCA2 + Hu (5; 20,8 %)	ND pour l'anti-PCA2

Abréviations : Ac : anticorps; CPPC : cancer du poumon à petites cellules; CPNPC : cancer du poumon non à petites cellules; ND : non déterminé; SN : symptômes neurologiques; SNP : syndrome neurologique paranéoplasique

\* PCA2 groupé : anti-PCA2 détecté en présence d'au moins un autre anticorps.

† Le nombre total de cas qui présentaient des anticorps excède 553, parce que 31 % des patients présentent plus d'un autoanticorps.

‡ Des données cliniques adéquates étaient disponibles sur 19 patients qui présentaient des anti-PCA2 et 68 patients qui présentaient des anti-PCA1.

## **4.2 Valeur pronostique**

Aucune étude sur la capacité de l'analyse des anti-PCA2 à prévoir l'évolution de la maladie n'a été repérée.

## **4.3 Valeur thérapeutique**

L'analyse de l'autoanticorps anti-PCA2 ne permet pas de choisir ou de modifier le traitement de patients atteint d'un syndrome neurologique paranéoplasique (SNP).

## **4.4 Validité analytique**

Les données de validité analytique de la trousse IIFT Neurology Mosaic 14 proviennent de la brochure d'information fournie avec la trousse.

### **Réaction croisée**

Aucune donnée de réaction croisée n'est connue d'EUROIMMUN

### **Interférence (effet de matrice)**

Les échantillons hémolysés, lipémiques et ictériques n'ont montré aucune interférence sur l'analyse.

### **Reproductibilité intra-essai**

L'analyse de 2 échantillons caractérisés a été réalisée en parallèle à 10 reprises. La variation d'intensité de fluorescence était inférieure à  $\pm 1$  niveau d'intensité de fluorescence. Selon EUROIMMUN, une valeur d'intensité de « 0 » signifie « aucune fluorescence spécifique » et une valeur de « 5 » signifie « fluorescence spécifique extrêmement élevée ».

### **Reproductibilité inter-essai**

L'analyse de 2 échantillons caractérisés a été réalisée en double au cours d'un minimum de 2 jours différents, en 5 essais distincts. La variation d'intensité de fluorescence de tous les échantillons était inférieure à  $\pm 1$  niveau d'intensité de fluorescence.

### **Reproductibilité**

L'analyse de 2 échantillons caractérisés a été réalisée en utilisant des lames de 3 lots différents. La variation d'intensité de fluorescence de tous les échantillons était inférieure à  $\pm 1$  niveau d'intensité de fluorescence.

### **Sensibilité et spécificité de détection**

La spécificité du test a été évaluée à partir de 200 échantillons de donneurs de sang en bonne santé. Aucun résultat positif n'a été obtenu. Aucune donnée concernant la sensibilité de détection de l'anti-PCA2 n'est présentée dans la monographie de la trousse.

#### **4.5 Données fournies par le demandeur**

Aucune donnée de validation locale n'a été fournie par le centre demandeur. La trousse IIFT Neurology Mosaic 14 n'a pas été utilisée par le centre demandeur.

### **5 IMPACTS BUDGÉTAIRES**

Les conséquences économiques de l'introduction de l'analyse dans le système de santé et de services sociaux québécois n'ont pas été analysées.

### **6 ENJEUX ORGANISATIONNELS, ÉTHIQUES, SOCIAUX ET JURIDIQUES**

Non évalués.

### **7 POSITIONS OU ORIENTATIONS DES PRINCIPALES ORGANISATIONS CONCERNANT L'ANALYSE ÉVALUÉE**

Aucune position ou orientation concernant la détection de l'autoanticorps anti-PCA2 n'a été repérée.

### **8 SYNTHÈSE DE L'ÉVALUATION**

La détection des anticorps onconeuronaux, y compris l'anti-PCA2, permettrait de confirmer un diagnostic de syndrome neurologique paranéoplasique (SNP), mais également de limiter à certains organes la recherche d'un cancer sous-jacent. La présence d'anti-PCA2 associée au cancer du poumon permettrait d'exclure un cancer du sein ou des ovaires, lesquels sont plutôt associés à l'anti-PCA1 (anti-Yo). De plus, en l'absence des autres autoanticorps associés au cancer du poumon (anti-Hu, anti-Ri, anti-CV2, anti-amphiphysine), l'anti-PCA2 pourrait contribuer à repérer ce type de cancer.

#### **Valeur diagnostique**

Les 3 études retenues mettent en évidence la faible fréquence des cas où l'anti-PCA2 est détecté. Dans 2 de ces études, un très grand nombre de patients ont dû être évalués sur une période de 3 ans afin de les repérer. Le cancer poumon a été détecté dans la plupart des cas. Dans 20 % à 31 % des cas, l'anti-PCA2 était détecté en présence d'un autre autoanticorps (anti-Hu, anti-CV2, anti-amphiphysine ou anti-ANNA-3).

#### **Valeur pronostique**

Aucune étude sur la capacité de l'analyse des anti-PCA2 à prévoir l'évolution de la maladie n'a été repérée.

#### **Valeur thérapeutique**

L'analyse de l'autoanticorps anti-PCA2 ne permet pas de choisir ou de modifier le traitement de patients atteint d'un syndrome neurologique paranéoplasique.

**Validité analytique**

Les données de validité analytique de la trousse IIFT Neurology Mosaic 14 sont celles fournies par EUROIMMUN. Le fabricant mentionne une bonne reproductibilité intra-essai, inter-essai et entre les lots de la trousse concernant l'analyse de deux échantillons caractérisés, sans toutefois présenter les résultats. Les données de sensibilité et de spécificité de détection de la trousse sont très limitées. Aucun effet de matrice n'a été observé. Aucune donnée relative aux réactions croisées n'était disponible.

Aucune donnée locale de validation n'a été fournie par le centre demandeur.

## 9 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Autoanticorps antineuronaux – Détection de l'anti-PCA2 dans les cas d'atteinte auto-immune du système nerveux central

### La recommandation de l'INESSS

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

### Précisions accompagnant la recommandation

- ✓ Aucune donnée de vérification de la trousse n'est disponible.
- ✓ Aucun programme de contrôle de la qualité externe n'est proposé par le laboratoire demandeur.

## BIBLIOGRAPHIE

- Giometto B, Grisold W, Vitaliani R, Graus F, Honnorat J, Bertolini G. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database: A European study from 20 centers. *Arch Neurol* 2010;67(3):330-5.
- Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(8):1135-40.
- Graus F, Saiz A, Dalmau J. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *J Neurol* 2010;257(4):509-17.
- Hoffmann LA, Jarius S, Pellkofer HL, Schueller M, Krumbholz M, Koenig F, et al. Anti-Ma and anti-Ta associated paraneoplastic neurological syndromes: 22 newly diagnosed patients and review of previous cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(7):767-73.
- Honorat J. Therapeutic approaches in antibody-associated central nervous system pathologies. *Rev Neurol (Paris)* 2014;170(10):587-94.
- Horta ES, Lennon VA, Lachance DH, Jenkins SM, Smith CY, McKeon A, et al. Neural autoantibody clusters aid diagnosis of cancer. *Clin Cancer Res* 2014;20(14):3862-9.
- Irani SR, Stagg CJ, Schott JM, Rosenthal CR, Schneider SA, Pettingill P, et al. Faciobrachial dystonic seizures: The influence of immunotherapy on seizure control and prevention of cognitive impairment in a broadening phenotype. *Brain* 2013;136(Pt 10):3151-62.
- Irani SR, Michell AW, Lang B, Pettingill P, Waters P, Johnson MR, et al. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2011;69(5):892-900.
- Irani SR, Alexander S, Waters P, Kleopa KA, Pettingill P, Zuliani L, et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain* 2010;133(9):2734-48.
- Irani SR, Buckley C, Vincent A, Cockerell OC, Rudge P, Johnson MR, Smith S. Immunotherapy-responsive seizure-like episodes with potassium channel antibodies. *Neurology* 2008;71(20):1647-8.
- Jarius S et Wildemann B. 'Medusa head ataxia': The expanding spectrum of Purkinje cell antibodies in autoimmune cerebellar ataxia. Part 3: Anti-Yo/CDR2, anti-Nb/AP3B2, PCA-2, anti-Tr/DNER, other antibodies, diagnostic pitfalls, summary and outlook. *J Neuroinflammation* 2015;12:168.
- Karim AR et Jacob S. Immunological markers in neurological disorders. *Ann Clin Biochem* 2012;49(Pt 1):29-43.

- Lai M, Hughes EG, Peng X, Zhou L, Gleichman AJ, Shu H, et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol* 2009;65(4):424-34.
- Lancaster E, Lai M, Peng X, Hughes E, Constantinescu R, Raizer J, et al. Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: Case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol* 2010;9(1):67-76.
- Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Dalmau J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. *Neurology* 2011;77(2):179-89.
- Le Dault E, Lagarde S, Guedj E, Dufournet B, Rey C, Kaphan E, et al. Troubles neuropsychiatriques inexplicés : penser aux encéphalites dysimmunitaires. À propos d'une observation d'encéphalite à anticorps anti-leucine rich glioma inactivated 1 (LGI-1). *Rev Med Interne* 2016;37(2):127-30.
- Leypoldt F, Armangue T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies. *Ann N Y Acad Sci* 2015;1338:94-114.
- Maat P, Brouwer E, Hulsboom E, VanDuijn M, Schreurs MW, Hooijkaas H, Smitt PA. Multiplex serology of paraneoplastic antineuronal antibodies. *J Immunol Methods* 2013;391(1-2):125-32.
- Pittock SJ, Kryzer TJ, Lennon VA. Paraneoplastic antibodies coexist and predict cancer, not neurological syndrome. *Ann Neurol* 2004;56(5):715-9.
- Roberts WK et Darnell RB. Neuroimmunology of the paraneoplastic neurological degenerations. *Curr Opin Immunol* 2004;16(5):616-22.
- Varley J, Vincent A, Irani SR. Clinical and experimental studies of potentially pathogenic brain-directed autoantibodies: Current knowledge and future directions. *J Neurol* 2015;262(4):1081-95.
- Vernino S et Lennon VA. New Purkinje cell antibody (PCA-2): Marker of lung cancer-related neurological autoimmunity. *Ann Neurol* 2000;47(3):297-305.
- Vincent A, Buckley C, Schott JM, Baker I, Dewar BK, Detert N, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: A potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004;127(Pt 3):701-12.

# ANNEXE A

Critères diagnostiques des syndromes neurologiques paranéoplasiques (SNP) [Graus *et al.*, 2004]

## **SNP confirmé**

1. Un syndrome classique, associé à un cancer qui se développe dans un délai de 5 ans suivant le diagnostic d'un trouble neurologique
2. Un syndrome non classique qui se résorbe ou qui s'améliore significativement après traitement du cancer sans immunothérapie concomitante, à la condition que le syndrome ne soit pas sujet à une rémission spontanée
3. Un syndrome non classique, en présence d'anticorps onconeuronaux (bien caractérisés ou non), associé à un cancer qui se développe dans un délai de 5 ans suivant le diagnostic d'un trouble neurologique
4. Un syndrome neurologique (classique ou non), en présence d'anticorps onconeuronaux (anti-Hu, anti-Yo, anti-CV2, anti-Ri, anti-Ma2 ou anti-amphiphysine), sans cancer

## **SNP probable**

1. Un syndrome classique, sans anticorps onconeuronaux et sans cancer, mais à risque élevé de présence d'un cancer sous-jacent
2. Un syndrome neurologique (classique ou non), en présence d'anticorps onconeuronaux partiellement caractérisés, sans cancer
3. Un syndrome non classique, sans anticorps onconeuronaux, associé à un cancer confirmé dans un délai de 2 ans suivant le diagnostic