

Panel sclérodermie

Évaluation pour la mise à jour du *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*

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

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe projet

Auteure principale

Éléna Morarescu, M. Sc.

Soutien administratif

Annabelle Suire

Collaboratrices internes

Catherine Gravel, M. Sc., DESS

Annie Dubé, Ph. D.

Coordonnateur scientifique

Éric Potvin, Ph. D.

Directrice

Michèle de Guise, M.D., FRCPC

Équipe de l'édition

Patricia Labelle

Denis Santerre

Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de

Josée De Angelis, révision linguistique

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2020

Bibliothèque et Archives Canada, 2020

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-86344-1 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2020

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Panel sclérodémie Évaluation pour la mise à jour du *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*. Rapport rédigé par É. Morarescu. Québec, Qc : INESSS; 2020. 9 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

PANEL SCLÉRODERMIE (RÉFÉRENCE – 2018.01.004V)

Avis – validité analytique

1. INFORMATION GÉNÉRALE

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

Mise en garde

Le présent avis est fondé sur l'information fournie par les personnes responsables 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

Tous les membres du comité ont participé aux délibérations et aucun ne s'est retiré au moment de formuler la recommandation.

2. INTRODUCTION

L'avis intitulé Panel sclérodermie a été transmis au ministre de la Santé et des Services sociaux (MSSS) le 5 novembre 2018 et publié le 4 janvier 2019¹. Cet avis avait pour objectif d'évaluer l'ajout au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*, ci-après nommé *Répertoire*, d'une nouvelle analyse permettant de diagnostiquer la sclérose systémique par la détection d'autoanticorps chez le patient.

Dans son rapport, l'INESSS avait recommandé l'introduction de l'analyse au *Répertoire*, mais uniquement sur la base des 5 autoanticorps dont la pertinence avait été démontrée. La pertinence de rapporter les résultats pour les 8 autres anticorps de la trousse pourrait être réévaluée ultérieurement lorsque des données supplémentaires seront disponibles. De plus, l'INESSS avait précisé que cette introduction était conditionnelle à la production d'un algorithme de prise en charge plus précis, ainsi que des données de vérification analytique.

L'objectif du présent avis est donc de présenter l'algorithme clinique et les données de vérification analytique transmis par le Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM).

¹ Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Panel sclérodermie – Avis. Québec, Qc : INESSS; 2019. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse_biomedicale/Janvier_2019/INESSS_Panel-sclerodermie.pdf.

3. RÉSUMÉ DE L'ÉVALUATION PRÉCÉDENTE

Les détails de l'évaluation menée en phase I par l'INESSS sont présentés dans le Tableau 1.

Tableau 1 Résumé exécutif de l'évaluation de l'utilité clinique en phase I

	Panel sclérodermie
Demandeur	Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)
Objectif de l'analyse	Le <i>Panel sclérodermie</i> , effectué à l'aide de la trousse EUROLINE ^{MC} <i>Systemic Sclerosis (Nucleoli) Profile (IgG)</i> , a comme objectif la détection des autoanticorps (AAC) humains de la classe des immunoglobulines de type G (IgG) dirigés contre 13 antigènes pour le diagnostic de la sclérose systémique.
Situation actuelle	Actuellement, les tests d'immunofluorescence directe (IFI) et d'ELISA sont utilisés pour le dépistage des AAC.
Nombre d'analyses prévues	Selon le demandeur, environ 200 analyses par année sont attendues pour la province de Québec.
Valeur diagnostique	Trois études ont démontré une association statistiquement significative entre la présence des AAC, les caractéristiques cliniques et l'atteinte des organes internes reliés à la sclérose systémique. La trousse EUROLINE ^{MC} présente une spécificité élevée (93 à 100 %) dans le dépistage des AAC associés à la sclérose systémique. Cependant, la sensibilité est généralement faible ($\leq 30\%$).
Validité analytique	Deux études ont comparé les performances de la trousse EUROLINE ^{MC} avec celles de 6 techniques conventionnelles. Une concordance de 92,4 % a été observée entre la trousse et les techniques conventionnelles combinées. De plus, une concordance variant de 96 à 100 % a été observée avec l'ELISA pour le dépistage des anti-PM-Scl100, des anti-topoisomérases I et des anti-CENP-B. Par contre, la concordance avec l'immunofluorescence indirecte était de 0,77 à 0,81 pour le dépistage des anti-CENP-A et des anti-CENP-B, respectivement.
Impact budgétaire	Le <i>Panel sclérodermie</i> pourrait générer une réduction des coûts d'environ 19 000 \$ sur l'ensemble des trois premières années suivant son introduction au <i>Répertoire</i> .
Positions et orientations d'organismes d'intérêt	L'American College of Rheumatology, la Haute Autorité de santé de France ainsi que la Ligue européenne contre le rhumatisme et les lignes directrices européennes de dermatologie soulignent l'importance du dépistage des AAC chez les patients pour qui une sclérose systémique est soupçonnée.
Enjeux particuliers	La trousse EUROLINE ^{MC} constitue une alternative fiable et rapide pour la détection des AAC associées à la sclérose systémique comparée aux techniques conventionnelles, bien qu'elle présente une faible sensibilité.
Recommandations de l'INESSS	Avis d'introduction du <i>Panel sclérodermie</i> , mais uniquement pour les 5 AAC (correspondant à 7 des 13 antigènes couverts par l'analyse) dont la pertinence a été démontrée. La désignation est conditionnelle à la présentation d'un algorithme précis de prise en charge clinique des patients concernés et d'un plan détaillé de vérification analytique.

4. ANALYSE ÉVALUÉE

4.1. Description de la méthode

L'analyse consiste à détecter les autoanticorps (AAC) humains de la classe des immunoglobulines de type G (IgG) dirigés contre 13 antigènes associés à la sclérose systémique (Scl-70, CENP-A, CENP-B, RP11, RP155, fibrillarine, NOR90, Th/To, PM-Scl100, PM-Scl75, Ku, PDGFR et Ro-52). L'analyse est effectuée par immunobuvardage à l'aide de la trousse commerciale EUROLINE^{MC} *Systemic Sclerosis (Nucleoli) Profile (IgG)* (EUROIMMUN^{MC}, PerkinElmer).

Des membranes en forme de bandelettes contenant les antigènes purifiés sont utilisées comme support solide. Chaque antigène est fixé sur une section spécifique et définie de la membrane. Celle-ci est incubée en présence d'un échantillon dilué (1 :101) de sérum ou de plasma du patient. La présence d'autoanticorps sériques ou plasmatiques de type IgG dirigés contre un des 13 antigènes produit un complexe immunitaire à la surface de la membrane. Le complexe est révélé par l'ajout d'un anti-IgG humain couplé à la phosphatase alcaline.

L'analyse peut être entièrement ou partiellement automatisée à l'aide de l'appareil EUROBlotOne^{MC} ou EUROBlotMaster^{MC}, respectivement. La lecture et l'interprétation des résultats peuvent également être automatisées par l'EUROBlotScanner qui mesure et interprète l'intensité du complexe immunitaire formé.

4.2. Homologation

La trousse EUROLINE^{MC} *Systemic Sclerosis (Nucleoli) Profile (IgG)* a été homologuée par Santé Canada le 3 juin 2010 (n° : 82972)².

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

² Information tirée de la *Liste des instruments médicaux homologués* (ou MDALL, de l'anglais Medical Devices Active License Listing) de Santé Canada, disponible à : <https://produits-sante.canada.ca/mdall-limh/index-fra.jsp> (consulté le 19 septembre 2019).

5. DONNÉES FOURNIES PAR LE DEMANDEUR

Depuis la parution de l'avis *Panel sclérodermie* en janvier 2019, le demandeur a transmis un algorithme de prise en charge clinique ainsi qu'un plan de vérification analytique, comme recommandé.

5.1. Algorithme clinique de prise en charge de la sclérose systémique

Selon les informations transmises par le demandeur, le laboratoire d'immunologie humorale du CHUM demande que la requête d'analyse soit faite par un médecin spécialiste. Cette demande doit inclure tous les renseignements cliniques pertinents à l'interprétation des résultats et l'établissement d'un diagnostic.

L'analyse sera réalisée chez les patients qui présentent un haut degré de suspicion de sclérodermie à l'examen clinique (confirmation diagnostique et diagnostic différentiel). Les manifestations cliniques de la sclérodermie sont les suivantes :

Cutanées : Durcissement, épaissement et perte d'élasticité de la peau, sclérodactylie, œdème et ulcères des doigts, télangiectasies et calcinose

Vasculaires : Phénomène de Raynaud, hypertension pulmonaire et atteinte de la fonction rénale

Gastro-intestinales : Dysfonction œsophagienne, pseudo-obstruction intestinale, diverticules coliques, gastroparésie

Pulmonaires : Fibrose pulmonaire

Les phénotypes cliniques associés aux 5 AAC dont la pertinence clinique a été approuvée par l'INESSS sont présentés au Tableau 2.

Tableau 2 Phénotypes cliniques associés à la détection d'autoanticorps sériques ou plasmatiques à l'aide du *Panel sclérodermie*

AAC DÉTECTÉ	PHÉNOTYPE CLINIQUE ASSOCIÉ*
Anti-centromères (ACA, anti-CENP-B)	Sclérodermie limitée qui peut être compliquée d'hypertension artérielle pulmonaire et/ou d'autres atteintes viscérales
Anti-Th/To	Sclérodermie limitée qui peut être compliquée d'hypertension artérielle pulmonaire, de pneumopathie interstitielle et/ou d'autres atteintes viscérales
Anti-topoisomérase (ATA, anti-Sc1-70)	Sclérodermie diffuse qui peut être compliquée d'une pneumopathie interstitielle et/ou d'autres atteintes viscérales
Anti-RNA-polymérase (anti-RNAP III)	Sclérodermie diffuse qui peut être compliquée d'une crise rénale sclérodermique ou d'autres atteintes viscérales et qui peut être associée à un contexte paranéoplasique
Anti-fibrillarine (ou anti-U3-RNP)	Sclérodermie diffuse qui peut être compliquée d'une pneumopathie interstitielle et/ou d'autres atteintes viscérales.

Abréviations : AAC : autoanticorps

* Interprétation des résultats préparée en collaboration avec les rhumatologues du CHUM.

Types d'échantillons

Les types d'échantillons acceptés sont le sérum ou le plasma EDTA (héparine ou citrate). Les échantillons peuvent généralement être conservés entre 2°C et 8°C jusqu'à 14 jours ou 3 mois à -20°C (recommandation du fabricant). Les échantillons dilués doivent être dosés dans la journée.

Il est à noter que les sérums ou plasmas provenant d'échantillons hémolysés, lipémiques ou ictériques pourraient être refusés si une modification des propriétés optiques est observée, et ce, afin d'éviter de fausser les résultats colorimétriques.

À cette fin, dans le cas d'un échantillon hémolysé, une charte de coloration sera préparée à l'aide d'un test de fragilité osmotique avec du sang d'individus normaux. Cette charte permettra aux technologues d'évaluer, selon la coloration, la concentration de l'hémoglobine libre afin d'accepter ou de refuser le prélèvement aux fins de l'analyse.

Dans le cas d'un échantillon lipémique ou ictérique, la concentration des triglycérides ou de la bilirubine sera évaluée au laboratoire de biochimie.

Les exigences de qualité pour ce type d'échantillon sont présentées au Tableau 3. Ceux qui présenteront des concentrations acceptables pour ces trois paramètres (hémoglobine libre, triglycérides et bilirubine) seront analysés à l'aide du *Panel sclérodermie* et une note qui décrit l'état de l'échantillon sera ajoutée au rapport d'analyse.

Tableau 3 Exigences de qualité des échantillons sériques ou plasmatiques pour procéder à l'analyse du Panel sclérodermie

TYPE D'ÉCHANTILLON	PARAMÈTRE MESURÉ	VALEURS ACCEPTABLES
Hémolysé*	Hémoglobine libre	≤ 5 g/L
Lipémique†	Triglycérides	≤ 2,26 mmol/L
Ictérique‡	Bilirubine	≤ 40 mg/dL

* Coloration rouge ou orangée plus ou moins prononcée d'un échantillon sérique ou plasmatique attribuable à la destruction des globules rouges (érythrocytes) du sang.

† Aspect trouble, translucide ou laiteux d'un échantillon de sérum ou de plasma attribuable à l'augmentation des lipides dans le sang.

‡ Coloration jaune foncé, verdâtre ou brune d'un échantillon de sérum ou de plasma attribuable à une augmentation anormale de la bilirubine dans le sang.

5.2. Plan de vérification analytique

Étude de sensibilité et de spécificité

Sensibilité : Analyse des échantillons de 15 patients de la clinique de rhumatologie avec des résultats d'IFI (ANA) positifs connus.

Spécificité : Analyse des échantillons de 5 individus normaux et de 10 patients de la clinique de rhumatologie avec une pathologie autre que la sclérodermie.

De plus, afin de vérifier les limites de la méthode, des échantillons hémolysés, lipémiques et ictériques présentant des valeurs au-delà des limites établies (Tableau 3) seront également analysés :

- 3 patients avec sérum hémolysé présentant des concentrations d'hémoglobine libre entre 0 et 10 g/L.
- 3 patients avec sérum lipémique présentant des concentrations de triglycérides entre 2,26 et 7,8 mmol/L.
- 3 patients avec sérum ictérique présentant des concentrations de bilirubine entre 40 et 120 mg/dL.

Étude de variabilité intra-dosage

Une première série de tests sera effectuée dans la matinée. Le test sera répété la même journée en après-midi.

Étude de variabilité inter-dosage

Le test sera répété 24 heures plus tard pour les mêmes échantillons. Des échantillons seront congelés à -20°C, puis le test sera répété 7 jours plus tard.

Interprétation des résultats

Pour être valide, l'intensité de coloration des bandes obtenues doit se situer à l'intérieur de la gamme spécifiée par le fabricant. Un contrôle positif est utilisé pour chaque trousse. L'interprétation des résultats est effectuée en fonction de l'intensité du signal obtenu (Tableau 4). L'interprétation peut être effectuée par un examen visuel ou à l'aide d'un scanner (p. ex., EUROLinScan^{MC}).

Tableau 4 Interprétation des résultats en fonction de l'intensité du signal

ÉVALUATION DE L'INTENSITÉ DU SIGNAL		RÉSULTATS	
Visuelle (œil nu)	EUROLinScan ^{MC}		
Absence de signal	0 – 5	0	Négatif
Très faible bande	6 – 10	(+)	Douteux
Bande moyenne	11 – 25	+	Positif
Bande forte	26 – 50	++	Positif
Très forte bande*	> 50	+++	Fortement positif

Test de compétence

Le laboratoire participe au contrôle externe de la qualité proposé par l'Institute for Quality Assurance (IfQ-Lübeck, Allemagne). Le test est distribué deux fois par année. Une certification est octroyée et maintenue par la réussite de ces épreuves.

6. RÉSUMÉ DE LA DÉLIBÉRATION

Les informations cliniques supplémentaires fournies par le demandeur ont été jugées satisfaisantes.

Comme cette analyse est réalisée à partir d'un test normalisé (trousse commerciale approuvée par Santé Canada), le CSABM ne demandera pas de données de vérification analytique supplémentaires comme c'est le cas pour les tests développés en laboratoire (LDT) où des données de validation analytique sont nécessaires.

7. RECOMMANDATION DE L'INESSS

PANEL SCLÉRODERMIE

La recommandation de l'INESSS

Considérant que l'utilité de l'analyse a déjà été reconnue et qu'il s'agit d'une évaluation en phase II pour un test effectué à l'aide d'une méthode normalisée, les informations complémentaires fournies par le demandeur ont été jugées :

- Complètes
- Incomplètes

Précisions accompagnant la recommandation

- Il est important de mentionner à l'établissement demandeur (désigné) que les tests normalisés doivent être utilisés en conformité avec les spécifications du fabricant (sans modification au protocole), sans quoi elles sont considérées comme LDT (norme ISO 15189).

*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

