

MESURE DES ACIDES BILIAIRES TOTAUX (RÉFÉRENCE – 2013.03.001)

Avis d'évaluation

1 INFORMATION GÉNÉRALE

- 1.1 Demandeurs** : CHU Sainte-Justine; Hôpital Saint-Luc du CHUM
- 1.2 Date de transmission des demandes d'examen au MSSS**
- CHU Sainte-Justine : 15 juin 2013
 - Hôpital Saint-Luc du CHUM : 28 septembre 2012
- 1.3 Date de réception des demandes à l'INESSS** : 1^{er} novembre 2013
- 1.4 Date de transmission de l'avis au ministre** : 28 février 2014

Mise en garde

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

2 TECHNOLOGIE, SOCIÉTÉ ET LICENCE

2.1 Nom de la technologie

Mesure des acides biliaires (sels) totaux dans le sérum des femmes enceintes pour établir le diagnostic d'exclusion de la cholestase gravidique. Il s'agit d'un dosage quantitatif effectué par une méthode enzymatique et mesuré par absorbance à 410 nm sur analyseur Beckman-Coulter (HSJ) ou Cobas (HSL).

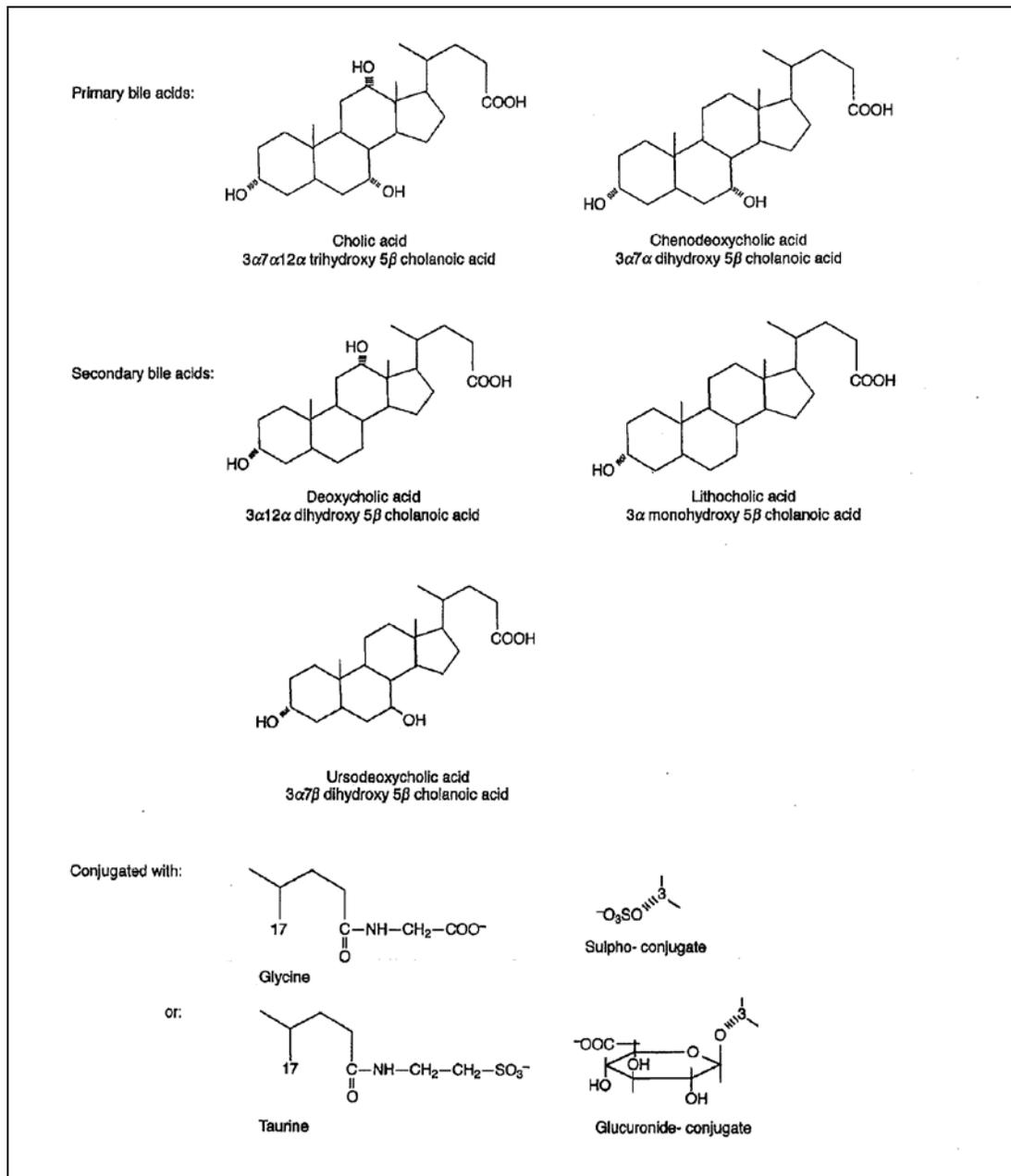
2.2 Description brève de la technologie et précisions techniques et cliniques

Les acides biliaires sont les produits terminaux du catabolisme du cholestérol [Egan *et al.*, 2012; Walker *et al.*, 2002]. Plus de 90 % de la synthèse des sels biliaires provient des hépatocytes et le reste est d'origine extrahépatique [Egan *et al.*, 2012].

Les acides biliaires chez l'humain partagent tous un radical alpha-hydroxyl, en position 3, qui leur confère leur caractéristique d'activité détergente permettant la digestion et l'absorption des acides gras et des lipides au niveau des villosités tissulaires intestinales.

Les acides biliaires primaires synthétisés par le foie sont l'acide cholique (CA) surtout et l'acide chénodéoxycholique (CDCA). Les acides biliaires secondaires, soit l'acide déoxycholique (DCA) et l'acide lithocholique (LCA), sont les produits d'une déconjugaison et d'une déhydroxylation 7α occasionnées par l'action bactérienne qui a modifié leur structure au niveau de l'iléon terminal et du colon (figure 1).

Figure 1 Formules structurales des acides biliaires



Source : Walker *et al.*, 2002. Figure reproduite avec l'autorisation de l'auteur.

Un acide biliaire tertiaire, l'acide ursodéoxycholique (UDCA), détectable chez l'humain sous forme de traces, est le produit de modifications combinées microbiennes du tube digestif et métaboliques au niveau du foie [Walker *et al.*, 2002].

La sécrétion des acides biliaires à travers la membrane canaliculaire de l'hépatocyte est coordonnée par plusieurs mécanismes de transport énergivores (surtout ATP dépendant), mais qui sont autorégulés. Ces mécanismes d'autorégulation du transport canaliculaire sont l'origine la plus probable des diverses manifestations de la cholestase intrahépatique.

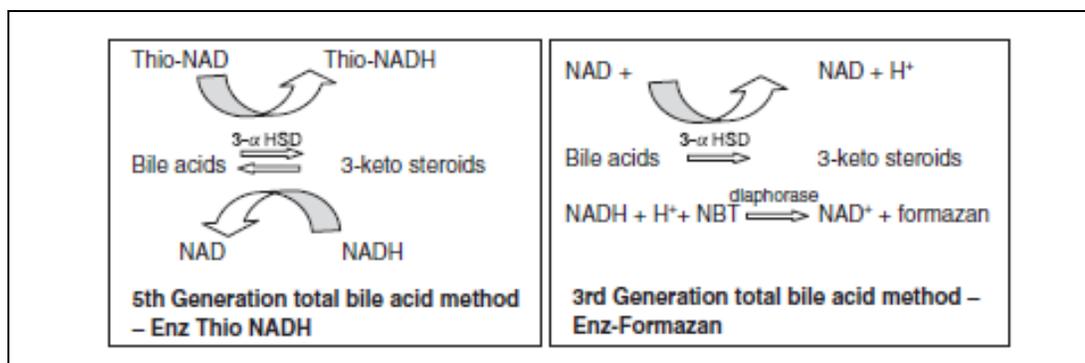
Ainsi, physiologiquement, 30 g par jour d'acides biliaires sont sécrétés par le foie (à partir, initialement, de 0,5 g de cholestérol). Cette bile sera emmagasinée dans la vésicule biliaire et elle sera libérée dans la lumière duodénale au moment d'un repas. La bile est ensuite réabsorbée dans l'iléon terminal pour se retrouver au foie via la veine porte (circulation entéro-hépatique). Environ 5 % des acides biliaires se retrouveront dans les matières fécales.

À l'occasion d'un repas, 4 à 6 g de bile seront sécrétés, soit un total de 12 à 18 g ou même jusqu'à 30 g de sels biliaires par jour. Par la suite, le cycle de réabsorption pourra être réactivé de 3 à 15 fois par jour selon les occasions [Walker *et al.*, 2002].

La concentration des sels biliaires passera de 20 à 50 mmol/l dans les canalicules biliaires, et jusqu'à 300 mmol/l dans la vésicule biliaire; elle sera de 20 à 50 $\mu\text{mol/l}$ dans la veine porte et la concentration dans le sang périphérique à jeun sera de 3 à 5 $\mu\text{mol/l}$ [Walker *et al.*, 2002]. Après un repas, cette concentration augmente de 2 à 5 fois avec un pic 60 à 90 min après le repas. Ces changements sont moins significatifs avec des niveaux élevés pathologiques [Walker *et al.*, 2002].

Il existe différentes méthodes pour mesurer les sels biliaires dans le sang. Il est possible de les mesurer séparément par des méthodes analytiques sophistiquées telles que la chromatographie liquide à haute performance (HPLC)¹, le couplage chromatographie gazeuse-spectrométrie de masse (GC-MS) ou autres MS (FAB-MS)² ou GC-MS en tandem [Dias, 2012; Ducroq *et al.*, 2010; Rani *et al.*, 2006; Walker *et al.*, 2002; Azer *et al.*, 1997; Bacq *et al.*, 1995]. Les acides biliaires totaux peuvent être quantifiés aisément par des méthodes conventionnelles de spectrophotométrie enzymatique en se basant sur leur structure biochimique commune à l'aide de l'enzyme 3- α hydroxysteroid déshydrogénase (3- α HSD). Plusieurs trousseaux commerciaux sont offertes pour effectuer cette mesure par autoanalyseur avec lecteur optique. La cinquième génération de mesure enzymatique est la plus couramment utilisée (figure 2).

Figure 2 Méthodes enzymatiques actuelles de mesure des acides biliaires



Source : Ducroq *et al.*, 2010. Figure reproduite avec l'autorisation de l'auteur.

1. HPLC : *high-performance liquid chromatography*.

2. FAB-MS : *fast atom bombardment - mass spectrometry*.

2.3 Société ou développeur

Deux trousse ont été proposées, qui utilisent la même méthodologie, soit le dosage quantitatif enzymatique.

Hôpital Saint-Luc du CHUM : BQ Kits. Mesure quantitative des acides biliaires totaux (*Enzymatic cycling*) 5^e génération (Catalog no BQ 042A-EALD-USA) :

- utilisant le 3 α HSD;
- analyseur Cobas -311;
- absorbance : 405 nm.

À noter : l'utilisation de contrôles de qualité interne Randox et de contrôles de qualité externe RCPAQAP (Australie).

CHU Sainte-Justine : Randox Kit – Mesure quantitative enzymatique calorimétrique (5^e génération (Catalog no BI 3863-Irlande) :

- utilisant le 3 α HSD;
- analyseur Beckman Coulter DxC 880i;
- absorbance : 410 nm.

2.4 Licence : ne s'applique pas.

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

2.6 Statut d'homologation (Santé Canada, FDA)

FDA : uniquement pour la recherche

BQ : non homologué au Canada. La compagnie a l'intention de faire un demande d'homologation au Canada (selon le requérant du CHUM, communication personnelle, décembre 2013).

Randox : bien que le requérant indique que la trousse est homologuée au Canada, nous n'avons pu le confirmer. En effet, la seule trousse homologuée au Canada pour le dosage enzymatique des acides biliaires totaux semble être un produit homologué en 2007 de la Compagnie Diazyme de Californie (Santé Canada 74467).

2.7 Valeur pondérée

- Hôpital Saint-Luc du CHUM (BQ Kit) : 19,87
- CHU Sainte-Justine (Randox Kit) : 43,22

La grosse différence de valeur pondérée entre les deux requérants se trouve dans le nombre de contrôles internes (3) réalisés par dosage de spécimen au CHU Sainte-Justine; ainsi, la différentielle moyenne entre les deux laboratoires requérants se trouve à l'item réactifs et matériel, soit 10,87 \$/patient au CHUM Saint-Luc et 34,87 \$/patient au CHU Sainte-Justine.

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

3.1 Patients ciblés

Les femmes enceintes présentant un prurit dans la deuxième moitié de leur grossesse, sans lésions dermatologiques autres que celles occasionnées par le grattage. Le prurit est

permanent et généralisé, avec une localisation particulière dans la paume des mains et à la plante des pieds [Pata *et al.*, 2011], et il disparaîtra dans les 4 à 21 jours du postpartum [Pusl et Beuers, 2007]. La cholestase gravidique est un diagnostic d'exclusion en l'absence de troubles obstructifs biliaires ou hépatiques, d'hépatite infectieuse ou toxique, de fièvre ou d'autres maladies systémiques prurigineuses (c.-à-d. Hodgkin) [Gaudet *et al.*, 2000]. La prééclampsie, le syndrome de HELLP (*hemolysis, liver enzymes, low platelets*) et la nécrose aiguë graisseuse hépatique sont aussi des diagnostics différentiels obstétricaux très graves à considérer.

Le dosage quantitatif des acides biliaires totaux, parmi les autres tests biochimiques hépatiques pertinents, permettra de confirmer ou non le diagnostic de cholestase hépatique [Chen *et al.*, 2013; Egan *et al.*, 2012; RCOG, 2011; Wong *et al.*, 2008; Walker *et al.*, 2002].

3.2 Description de la maladie visée

La cholestase de grossesse (cholestase intrahépatique de grossesse) survient surtout après 30 semaines [Pusl et Beuers, 2007], bien qu'une apparition plus précoce puisse survenir (jusqu'à 8 semaines de grossesse) [Geenes et Williamson, 2009], particulièrement s'il s'agit d'une grossesse multiple [Pusl et Beuers, 2007].

Son étiologie n'est pas complètement élucidée : il y aurait des facteurs hormonaux dont la concentration très élevée d'estrogènes en cas de grossesse (particulièrement les grossesses multiples), et sa récurrence (45 % à 75 %) lors de grossesses ultérieures ou avec la prise de contraceptifs oraux. D'autres suggèrent une influence hormonale chez des femmes génétiquement susceptibles [Geenes et Williamson, 2009]. Certains gènes candidats ont été identifiés [Diken *et al.*, 2014] et une fréquence 12 fois plus élevée a été observée chez les sœurs de patientes atteintes [Müllenbach *et al.*, 2005]. L'influence génétique pourrait aussi expliquer en partie les variations de prévalence de cette condition selon les ethnies ou les pays; sa prévalence est inférieure à 1 % en Asie, en Australie et en Amérique du Nord [Pusl et Beuers, 2007], elle varie de 0,2 % à 0,5 % en France [Gaudet *et al.*, 2000], elle est de 10,2 % dans les pays scandinaves et au Portugal [Pata *et al.*, 2011; Glantz *et al.*, 2004], mais elle se situe autour de 10 % dans les pays d'Amérique du Sud tels que la Bolivie et le Chili [Gaudet *et al.*, 2000]. La prévalence la plus élevée a été observée dans certaines ethnies indiennes d'Amérique : 13,8 % dans les ethnies Aimara de Bolivie et 27,6 % pour les ethnies Araucanias du Chili [Geenes et Williamson, 2009; Pusl et Beuers, 2007].

À concentrations excessives, les acides biliaires sont toxiques. En effet, des niveaux intracellulaires élevés sont associés à un dommage oxydatif et à l'apoptose cellulaire dans le foie adulte et fœtal [Egan *et al.*, 2012], allant jusqu'à la carcinogénèse chez l'adulte [Debruyne *et al.*, 2001].

L'effet chez la mère est surtout celui d'un prurit intense associé à une qualité de vie qui se détériore par manque de sommeil, à tel point que l'issue dans certains cas nécessitera un accouchement prématuré lorsque les traitements symptomatiques ou spécifique (UDCA) ne sont pas efficaces. Certains ont rapporté une fréquence plus élevée d'hémorragie postpartum, mais qui n'a pas été confirmée dans toutes les publications [Walker *et al.*, 2002].

Par ailleurs, l'augmentation des acides biliaires sériques accentuerait la sensibilité myométriale à l'ocytocine et la sécrétion des prostaglandines expliquant la survenue

d'accouchements prématurés spontanés (19,6 % et 32,5 %) [Pusl et Beuers, 2007; Gaudet *et al.*, 2000], respectivement.

C'est surtout chez le fœtus que l'augmentation des acides biliaires a des conséquences graves. En effet, les sels biliaires traversent facilement la barrière placentaire avec une accumulation dangereuse d'acides biliaires chez le fœtus, qui est incapable de les détoxifier en raison de son immaturité métabolique [Gaudet *et al.*, 2000]. Des morts *in utero* ont été rapportées (0,4 % à 4,1 %), surtout si le dosage des acides biliaires totaux dépassait 40 µmol/l [Pusl et Beuers, 2007]. Le retard de croissance est fréquent (18,8 %) [Gaudet *et al.*, 2000] ainsi que des anomalies du rythme cardiaque fœtal (15 %) et la souffrance fœtale en travail (22 % à 41 %) [Wong *et al.*, 2008; Pusl et Beuers, 2007]. En tenant compte de toutes les morbidités, Gaudet et ses collaborateurs [2000] ont estimé que le risque de complications fœtales avec la cholestase était de 59 %.

Une revue récente de la littérature [Diken *et al.*, 2014] fait état d'un taux de morbidité périnatale de 3,5 % à 11 %, d'accouchement prématuré de 36 % à 38 %, de présence de méconium dans le liquide amniotique de 27 à 45 % et de souffrance fœtale intrapartum de 14 % à 22 %. Il semble y avoir une relation directe entre la concentration circulante des acides biliaires et les complications fœtales et néonatales. Certains rapportent une concentration supérieure à 40 µmol/l [Glantz *et al.*, 2004] alors que, pour d'autres, le seuil se trouve à > 100 µmol/l [Diken *et al.*, 2014]. Une méta-analyse d'essais cliniques randomisés a démontré un effet protecteur fœtal de l'UDCA avec une réduction du taux d'accouchement prématuré, de souffrance fœtale, du syndrome de détresse respiratoire et d'admission aux soins intensifs néonataux, mais pas du taux de mortalité *in utero* [Bacq *et al.*, 2012].

Il est donc important d'établir rapidement un diagnostic afin d'entreprendre un traitement approprié.

3.3 Nombre de patients visés

Avec une prévalence < 1,0 %, on s'attend à près de 900 cas de cholestase de grossesse par année au Québec, y inclus une prévalence augmentée (de 5 à 12 fois selon les auteurs) dans les cas de grossesses multiples et des prévalences élevées parmi les femmes enceintes venant des pays scandinaves, mais surtout d'Amérique du Sud (Chili et Bolivie). À noter qu'il existe des variations saisonnières : c'est surtout en hiver ou au début du printemps que la cholestase gravidique se manifeste.

3.4 Spécialités médicales et autres professionnels concernés

Tous les professionnels de la santé engagés dans les soins prénataux, ainsi que les biochimistes des laboratoires pour assurer le contrôle de la qualité et le transfert rapide du résultat aux professionnels cliniques concernés.

3.5 Modalités d'administration du test

Après le diagnostic, le dosage quantitatif devrait être répété de façon régulière pour évaluer la gravité de la condition ou son amélioration à la suite du traitement spécifique avec l'UDCA. Dans 9 essais cliniques randomisés [Bacq *et al.*, 2012], les dosages étaient répétés aux 2 à 3 semaines après le dosage initial et le début du traitement.

À noter qu'il est recommandé d'effectuer ce test à jeun, (mais peu de variations si la concentration est déjà très élevée) et de faire un prélèvement sérique pour le test enzymatique.

4 CONTEXTE TECHNOLOGIQUE

4.1 Nature de la technologie diagnostique

Cette analyse n'est pas inscrite dans le répertoire et elle est faite hors Québec.

Durant l'année 2012-2013, 211 tests ont été faits soit à Toronto (Hospital in Common, coût unitaire 17,00 \$), à Hamilton, Ontario (Hamilton General Hospital, coût unitaire 11,00 \$ ou 14,00 \$) ou à Cincinnati (Cincinnati Children's Hospital, coût unitaire 843,00 \$ à 930,00 \$).

4.2 Brève description de la situation technologique actuelle

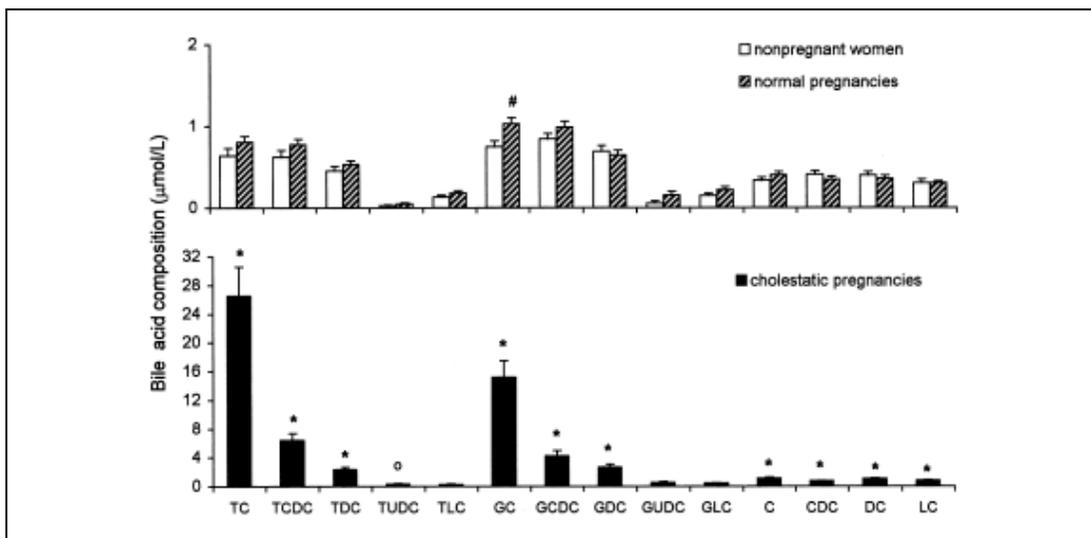
La technologie actuelle utilise une méthode enzymatique de cinquième génération (voir 2.2) qui a l'avantage de mesurer l'ensemble des acides biliaires, libres et conjugués, par une technique automatisée dont la lecture prend moins d'une minute.

Cette technique est maintenant reconnue comme la plus simple, la plus rapide à effectuer et la moins coûteuse [Bailey *et al.*, 2012; Dias, 2012; Rani *et al.*, 2006; Azer *et al.*, 1997].

Le dosage des acides biliaires totaux mesure l'ensemble des acides biliaires sériques primaires (acide cholique : C; acide chenodeoxycholique : CDC), secondaires (acide deoxycholique : DC; acide lithocholique : LC) et tertiaires (acide ursodeoxycholique : UDCA), qu'ils soient libres ou conjugués.

La figure 3 illustre la concentration de chacun de ces composés chez la femme non enceinte, la femme enceinte normale au troisième trimestre et dans le cas des grossesses cholestatiques. On note qu'en moyenne la concentration totale d'acides biliaires est de $5,7 \pm 0,4 \mu\text{mol/l}$ chez la femme non enceinte (ici une population portugaise caucasienne), avec une concentration légèrement supérieure, mais non significative, dans la population enceinte ($6,6 \pm 0,3 \mu\text{mol/l}$, variation de 1,7 à $10,4 \mu\text{mol/l}$). Par contre, chez les femmes portugaises avec cholestase gravidique, la concentration moyenne était 10 fois plus élevée à $62,1 \pm 8,2 \mu\text{mol/l}$, variation de 12,3 à $219,4 \mu\text{mol/l}$ [Brites *et al.*, 1998].

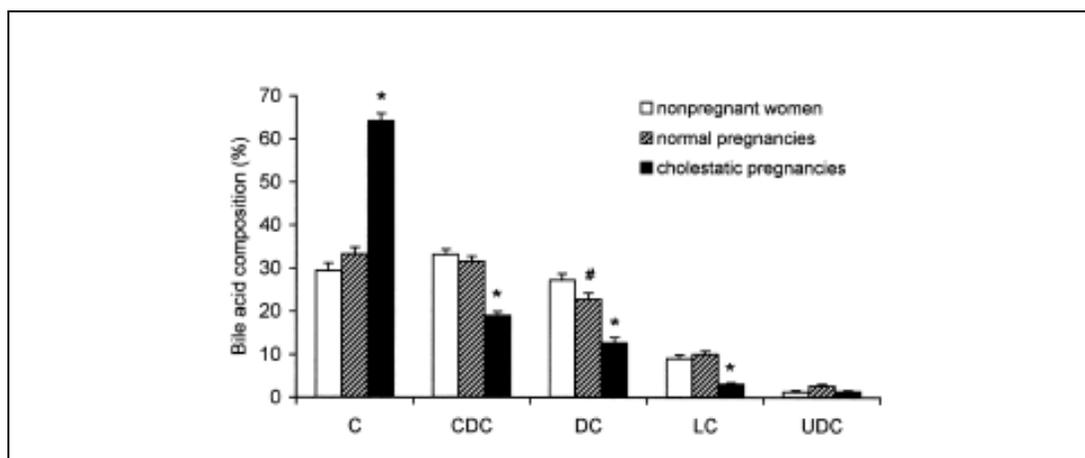
Figure 3 Concentrations moyennes des différents acides biliaires libres ou conjugués chez les femmes non enceintes et les femmes enceintes avec ou sans cholestase gravidique



Source : Brites *et al.*, 1998.

À noter que les proportions des différents acides biliaires sont similaires chez les femmes enceintes ou non alors que, chez les femmes avec cholestase, c'est surtout l'acide cholique qui est augmenté [Brites *et al.*, 1998; fig. 4].

Figure 4 Proportion relative des différents acides biliaires chez les femmes non enceintes, enceintes et avec cholestase gravidique



Source : Brites *et al.*, 1998.

Une autre équipe [Egan *et al.*, 2012] a évalué, avec un devis transversal, les niveaux circulants d'acides biliaires durant la grossesse chez un peu plus de 200 femmes caucasiennes irlandaises avec grossesse unique normale. Les prélèvements, effectués à 12, 20, 28 et 36 semaines et en postpartum immédiat, montrent des concentrations similaires durant la grossesse avec une médiane variant de 2,9 à 3,5 $\mu\text{mol/l}$ et en postpartum de 2,6 $\mu\text{mol/l}$. Plus de 98 % des valeurs étaient inférieures à 10 $\mu\text{mol/l}$ avec des valeurs chez 216 des 219 femmes variant de 0,3 à 9,8 $\mu\text{mol/l}$ et trois mesures à 16,7, 12,0 et 11,6 $\mu\text{mol/l}$ permettant d'établir une valeur seuil maximale chez la femme enceinte à 10 $\mu\text{mol/l}$ [Egan *et al.*, 2012]; la valeur seuil (6 à 14 $\mu\text{mol/l}$) rallie la plupart des auteurs [Diken *et al.*, 2014; Geenes et Williamson, 2009; Wong *et al.*, 2008; Pusch et Beuers, 2007; Gaudet *et al.*, 2000].

4.3 Brève description des avantages évoqués de la nouvelle technologie

En plus de la facilité à réaliser cette analyse avec autoanalyseur, la méthode enzymatique est simple, facile d'accès, rapide et peu coûteuse. L'avantage majeur est la capacité d'effectuer ce test de laboratoire au Québec et d'ainsi obtenir le résultat très rapidement afin de confirmer le diagnostic, d'entreprendre le traitement spécifique, d'en suivre l'évolution et, potentiellement, d'éviter un excès de mortalité et de morbidité périnatale.

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

5 DONNÉES PROBANTES

5.1 Pertinence clinique

5.1.1 Remplacement d'un autre test

Il s'agit de l'introduction d'un nouveau test qui se fait actuellement hors Québec.

5.1.2 Valeur diagnostique ou pronostique

Chez la femme enceinte atteinte de prurit dans la deuxième moitié de la grossesse, le diagnostic de cholestase gravidique sera établi en présence d'une concentration élevée anormale d'acides biliaires dans le sang ($> 10 \mu\text{mol/l}$) alors que les autres tests de fonction hépatique restent normaux, à la limite supérieure de la normale ou légèrement augmentés pour la grossesse. La bilirubine peut être légèrement élevée [Chen *et al.*, 2013; Diken *et al.*, 2014; RCOG, 2011; Brites *et al.*, 1998]. À noter que le prurit est relativement fréquent en cas de grossesse (près de 1 femme sur 4), mais dans seulement une petite fraction ($\leq 1\%$) la cause est la cholestase gravidique [RCOG, 2011].

On parle d'une cholestase gravidique sévère lorsque les niveaux sériques atteignent 40 ou 100 $\mu\text{mol/l}$, et c'est à partir de 40 $\mu\text{mol/l}$ que la mortalité et la morbidité périnatales deviennent un risque majeur [Chen *et al.*, 2013; Pata *et al.*, 2011; RCOG, 2011; Glantz *et al.*, 2004].

Le traitement maternel spécifique a démontré son efficacité quant à l'amélioration du pronostic fœtal [Bacq *et al.*, 2012]. Le dosage sérié aux semaines 1, 2 et 3 (selon les auteurs) après l'introduction du traitement permet d'évaluer la réponse au traitement et l'amélioration ou non de la condition [Bacq *et al.*, 2012; RCOG, 2011]. En cas de non-réponse, il faut envisager le déclenchement prématuré du travail afin de prévenir les complications périnatales ou de soulager l'état insoutenable du prurit chez la mère.

5.1.3 Valeur thérapeutique

Les choix thérapeutiques sont soit la prolongation de la grossesse, qui est privilégiée lorsqu'il y a amélioration de la condition et diminution de la concentration sérique des acides biliaires, ou l'accouchement prématuré iatrogénique dans le cas contraire.

5.2 Validité clinique

TERME	PRÉSENCE	ABSENCE	SANS OBJET
Sensibilité	x		
Spécificité	x		
Valeur prédictive positive (VPP)	x		
Valeur prédictive négative (VPN)	x		
Rapport de vraisemblance (LR)		x	
Courbe ROC		x	
Exactitude		x	

La sensibilité à détecter la maladie avec les acides biliaires dépend du niveau seuil déterminé. Celui-ci varie de 6 à 14 $\mu\text{mol/l}$ selon les auteurs. En Irlande, Wong et ses collaborateurs [2008], avec un taux de 6 $\mu\text{mol/l}$, confirment le diagnostic de 151 grossesses avec cholestase des 769 grossesses avec prurit, soit une prévalence de 20 %, mais qui représente 0,84 % de toutes les grossesses observées. Néanmoins, ce n'est qu'à un taux $\geq 11 \mu\text{mol/l}$ que les accouchements prématurés sont survenus.

Avec un taux $\geq 11 \mu\text{mol/l}$, Brites et ses collaborateurs [1998] trouvent une sensibilité à 100 % et une spécificité à 89 %. En Suède, Glantz et ses collègues [2004] observent 505 grossesses

avec des acides biliaires $\geq 10 \mu\text{mol/l}$, soit 1,5 % des 45 485 grossesses survenues durant la période étudiée. Parmi les cholestases de grossesse, 81 % (n = 409) sont considérées comme légères (acides biliaires de 10 à 39 $\mu\text{mol/l}$) et 19 % (n = 96) sont considérées comme sévères (acides biliaires $\geq 40 \mu\text{mol/l}$). De façon surprenante, aucune complication fœtale n'est survenue dans le groupe à cholestase légère, et ce n'est que lorsque les concentrations se sont élevées à 40 $\mu\text{mol/l}$ que les accouchements prématurés et les asphyxies périnatales sont survenus.

Néanmoins, le dosage des sels biliaires est le moyen le plus sensible et le plus spécifique de détection de la cholestase gravidique en présence de prurit [Geenes et Williamson, 2009; Walker *et al.*, 2002] comparativement à tous les autres tests de la fonction hépatique qui peuvent ou non être modifiés. De plus, l'élévation des sels biliaires peut précéder dans certains cas les modifications des autres tests hépatiques [Walker *et al.*, 2002].

Une seule publication fait état du taux de faux positifs à 7,5 % et de faux négatifs à 10,0 % pour une valeur seuil de 33,6 $\mu\text{mol/l}$ d'acides biliaires totaux, lorsque mesurés par HPLC-MS en tandem [Chen *et al.*, 2013].

5.3 Validité analytique (ou technique)

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

La validité analytique présentée concerne la méthode enzymatique (5^e génération) des deux trousse (Randox, BioQ) utilisées par les deux demandeurs. Cette méthode sera comparée, s'il y a lieu, avec d'autres méthodes.

L'imprécision de mesure, soit les mesures répétées lors d'un test (variabilité intratest) ou lors de tests différents (variabilité intertest) est exprimée en coefficients de variation pour une concentration donnée. Cette variation est minime et elle se situe de 0 % à 4,5 % (intratest) et de 0,9 % à 4,14 % (intertest) pour des concentrations de sels biliaires totaux de 5 à 95 $\mu\text{mol/l}$ (annexe A). La D^{re} Marie-Claire Bélanger du CHUM a validé dans son laboratoire les mesures d'imprécision. De plus, elle participe à un programme de validation externe australien (RCPAQAP) où 10 échantillons de 6 à 79 $\mu\text{mol/l}$ ont été évalués avec un coefficient de corrélation $r^2 = 0,9992$ (communication personnelle le 17/12/2013).

La sensibilité analytique est excellente et elle inclut les formes libres et conjuguées des acides biliaires totaux, en raison de leur configuration structurale biochimique.

La spécificité analytique, soit la capacité à différencier entre les sels biliaires et les interférences avec la méthode enzymatique utilisée, est elle aussi excellente. La trousse Randox montre une interférence de moins de 10 % avec les triglycérides, l'acide ascorbique, la bilirubine et l'hémoglobine.

La concordance, soit la mesure obtenue à l'aide de la méthode enzymatique comparativement à celle d'une autre méthode de « référence », a été rapportée par comparaison avec la mesure obtenue par HPLC : les mesures ainsi obtenues avaient une moyenne de $43,4 \pm 24,0$ $\mu\text{mol/l}$ avec la méthode enzymatique vs $43,5 \pm 22,6$ $\mu\text{mol/l}$ par HPLC; (r^2 : 0,97) [Bacq *et al.*, 1995]. Lorsque la méthode enzymatique de cinquième génération (Thio NADH) a été comparée à celle de troisième génération (Formozan), les coefficients de corrélation de 3 rapports étaient excellents ($r^2 = 0,9696$: CHUM; 0,99 : trousse Randox; 0,94 sur 174 échantillons : Dias *et al.*, 2012).

La linéarité de la mesure était excellente entre 0 et 150 ou 180 $\mu\text{mol/l}$ selon les troupes proposées (Randox, BioQ). Bailey et ses collaborateurs [2012] rapportent un r^2 à 0,9991 entre 2 et 105 $\mu\text{mol/l}$.

La récupération sur dilution sériée montre une corrélation variant de 93 % à 123 % pour des concentrations de 1 à 170 $\mu\text{mol/l}$ [Dias *et al.*, 2012] alors que Bailey et ses collaborateurs [2012] mesurent une moyenne de 106 % ou de 95 % pour les méthodes de cinquième ou de troisième génération à des concentrations variant de 10 à 100 $\mu\text{mol/l}$ du principal acide biliaire, l'acide taurocholique.

La plus petite concentration détectable différente de zéro varie de 0,2 et 0,4 $\mu\text{mol/l}$ pour les troupes de cinquième et de troisième génération, respectivement [Bailey *et al.*, 2012].

La stabilité des réactifs est assurée pour 7 jours (- 2 à - 8°C) selon les manufacturiers (Randox, BioQ), mais elle est rapportée à 30 jours par Bailey et ses collaborateurs [2012] et elle est de 3 mois à - 20°C (Randox, BioQ).

5.4 Recommandations d'autres organismes

En Ontario, le test est utilisé principalement pour le diagnostic de la cholestase gravidique et pour certaines conditions rares en pédiatrie.

Au Royaume-Uni, le Collège Royal des obstétriciens gynécologues recommande la mesure des acides biliaires totaux pour établir le diagnostic définitif de la cholestase gravidique et pour en suivre l'évolution [RCOG, 2011].

On recommande de faire le suivi aux 7 à 14 jours si le diagnostic est établi. Les manuels d'obstétrique recommandent aussi cette mesure.

6 RÉPERCUSSIONS POSSIBLES DE L'INTRODUCTION DE L'ANALYSE

6.1 Effet sur les ressources matérielles et humaines

Ce test est réalisé à l'extérieur du Québec, mais on peut s'attendre à une augmentation des dosages. Cependant, il s'agit d'un test facile et simple à réaliser, avec lecture d'absorbance par analyseur. Finalement, ce test est peu coûteux; Bailey et ses collaborateurs [2012] rapportent un coût de réactif de 5,97 \$ avec la trousse BioQ en Ontario. À noter qu'on s'attend à une augmentation du nombre des requêtes, particulièrement en hiver et au début du printemps.

6.2 Conséquences économiques de l'introduction de l'analyse dans le système de santé et de services sociaux québécois : non disponibles.

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

Ce test devrait être disponible dans les centres de grossesses à risque élevé où la cholestase gravidique devrait être prise en charge, en raison de la mortalité et de la morbidité périnatales rapportées.

7 EN BREF

7.1 Pertinence clinique

La mesure des acides biliaires totaux est indispensable pour établir le diagnostic de la cholestase gravidique qui atteint près de 1 % de la population enceinte, surtout vers la 30^e semaine de grossesse. Elle permet le diagnostic différentiel avec un bon nombre de maladies dermatologiques prurigineuses fréquentes en cours de grossesse, de maladies systémiques avec atteinte hépatique, mais surtout de maladies très graves de grossesse comme l'éclampsie, le syndrome de HELLP et la nécrose aiguë graisseuse du foie.

7.2 Validité clinique

La validité clinique est très bien établie. Les acides biliaires totaux ne sont élevés que dans la cholestase gravidique. La sensibilité est souvent de 100 % avec une spécificité de 80 à 85 %. La concentration circulante est presque la même chez la femme non enceinte et enceinte et elle se situe de 0 à moins de 10 µmol/l. Le seuil pathologique de détection est établi au-dessus de 10 µmol/l, et certains estiment que la condition est grave lorsque la mesure est supérieure à 40 ou à 100 µmol/l.

7.3 Validité analytique

Le dosage par méthode quantitative enzymatique est précis, fiable, valide et reproductible.

7.4 Recommandations d'autres organismes

Usage reconnu et répandu avec recommandation ferme du NHS et du Collège Royal des obstétriciens gynécologues du Royaume-Uni.

8 AVIS EN BREF DE L'INESSS

Mesure des acides biliaires totaux

Le statut de la technologie diagnostique

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

La recommandation de l'INESSS

- Avis de recommandation d'introduction (voir commentaires additionnels)
- Avis de refus d'introduction
- Avis de réévaluation

Recommandation additionnelle

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

NOTE

On doit s'assurer qu'il y aura un contrôle de la qualité interne et externe.

Il est nécessaire d'élaborer un algorithme décisionnel avec des indications précises pour cette analyse afin d'éviter qu'elle devienne un test de routine pour toutes les femmes enceintes présentant du prurit.

On doit s'assurer que le délai de réponse est court (une des demandes mentionne qu'il ne s'agit pas d'une analyse court délai) et qu'il répond aux besoins cliniques.

On doit s'assurer de l'accès équitable et rapide de l'analyse sur le territoire en raison des risques pour le fœtus.

RÉFÉRENCES

- Azer SA, Klaassen CD, Stacey NH. Biochemical assay of serum bile acids: Methods and applications. *Br J Biomed Sci* 1997;54(2):118-32.
- Bacq Y, Sentilhes L, Reyes HB, Glantz A, Kondrackiene J, Binder T, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis. *Gastroenterol* 2012;143(6):1492-501.
- Bacq Y, Myara A, Brechot MC, Hamon C, Studer E, Trivin F, et al. Serum conjugated bile acid profile during intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 1995;22(1):66-70.
- Bailey D, Rokhforooz F, Hoffman B. Analytical evaluation of two enzymatic methods for the measurement of total bile acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Biochem* 2012;45(13-14):1099 [abstract P502].
- BQ Kits. Total bile acids assay kits (Enzymatic cycling). Catalog number: BQ042A-EALD. Performance characteristics.
- Brites D, Rodrigues CM, Van Zeller H, Brito A, Silva R. Relevance of serum bile acid profile in the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy in an high incidence area: Portugal. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;80(1):31-8.
- Chen J, Deng W, Wang J, Shao Y, Ou M, Ding M. Primary bile acids as potential biomarkers for the clinical grading of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 2013;122(1):5-8.
- Debruyne PR, Bruyneel EA, Li X, Zimber A, Gespach C, Mareel MM. The role of bile acids in carcinogenesis. *Mutat Res* 2001;480-481:359-69.
- Dias VC. Evaluation of the Randox® 5th generation enzymatic-colorimetric assay for quantitation of serum total bile acids on the INTEGRA® 800. *Clin Biochem* 2012;45(13-14):1106 [abstract P523].
- Diken Z, Usta IM, Nassar AH. A clinical approach to intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Perinatol* 2014;31(1):1-8.
- Ducroq D H, Morton MS, Shadi N, Fraser HL, Strevens C, Morris J, et al. Analysis of serum bile acids by isotope dilution-mass spectrometry to assess the performance of routine total bile acid methods. *Ann Clin Biochem* 2010;47(Pt 6):535-40.
- Egan N, Bartels A, Khashan AS, Broadhurst DI, Joyce C, O'Mullane J, et al. Reference standard for serum bile acids in pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 2012;119(4):493-8.
- Gaudet R, Merviel P, Berkane N, Schoupe S, Cocheton JJ, Uzan S. Fetal impact of cholestasis of pregnancy: Experience at Tenon hospital and literature review. *Fetal Diag Ther* 2000;15(4):191-7.
- Geenes V et Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009;15(17):2049-66.
- Glantz A, Marschall HW, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004;40(2):467-74.

- Müllenbach R, Bennett A, Tetlow N, Patel N, Hamilton G, Cheng F, et al. ATP8B1 mutations in British cases with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gut* 2005;54(6):829-34.
- Pata O, Vardareli E, Ozcan A, Serteser M, Unsal I, Saruç M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Correlation of preterm delivery with bile acids. *Turk J Gastroenterol* 2011;22(6):602-6.
- Puśl T et Beuers U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:26.
- Randox. Total bile acids (TBA) 5th generation enzymatic colorimetric. Specific performance characteristics – Revised 21 Sept 2012.
- Rani K, Garg P, Pundir CS. Discrete analysis of bile acid in serum and bile with 3 alpha-hydroxysteroid dehydrogenase and diaphorase immobilized onto alkylamine glass beads. *Indian J Biochem Biophys* 2006;43(2):98-104.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Green-top Guideline no. 43: Obstetric cholestasis. Londres, Angleterre : RCOG; 2011. Disponible à : <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/GTG43obstetriccholestasis.pdf>.
- Walker IA, Nelson-Piercy C, Williamson C. Role of bile acid measurement in pregnancy. *Ann Clin Biochem* 2002;39(Pt 2):105-13.
- Wong LFA, Shallow H, O'Connell MP. Comparative study on the outcome of obstetric cholestasis. *J Mat Fetal Neonat Med* 2008;21(5):327-30.

ANNEXE A

Mesure de l'imprécision (répétabilité – reproductibilité)

AUTEURS, ANNÉE		VARIABILITÉ INTRATEST	VARIABILITÉ INTERTEST
		CV : %	CV : %
Ducroq <i>et al.</i> , 2010		< 3,4	< 3,4
Dias, 2012	23,8 µmol/l	1,0	0,9
	41,2 µmol/l	2,0	1,5
Kit Randox	5,9 µmol/l	4,50	4,14
	11,1 µmol/l	2,54	2,50
	27,9 µmol/l	1,29	1,63
Kit BioQ	8,0 µmol/l	3,9	2,9
	23,0 µmol/l	1,3	2,6
CHUM (2013) – Oct, 2012	16 µmol/l	0	
	31 µmol/l	0	
	91 µmol/l	0	
CHUM (2013) – Sept, 2012	16 µmol/l	4,4	
	31 µmol/l	3,6	
	91 µmol/l	3,9	
CHUM (2013) – 8 jours	17 µmol/l		4,4
	32 µmol/l		3,6
	95 µmol/l		3,9
	36 µmol/l (pool)		3,7
CHUM (2013) – 7 jours (100 mesures)	36 µmol/l		1,5
CHUM (2013) – 3 mois (37 mesures)	36 µmol/l		3,9