

DÉTECTION DES ANTICORPS ANTI-ADAMTS-13 (RÉFÉRENCE - 2014.03.11)

Avis d'évaluation

1 INFORMATION GÉNÉRALE

- 1.1 **Demandeur** : CHU Sainte-Justine
- 1.2 **Date de transmission des demandes d'examen au MSSS** : 30 septembre 2014
- 1.3 **Date de réception des demandes à l'INESSS** : 1^{er} novembre 2014
- 1.4 **Date de transmission de l'avis au ministre** : 27 février 2015

Mise en garde

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

2 TECHNOLOGIE, SOCIÉTÉ ET LICENCE

2.1 Nom de la technologie

Détection des anticorps anti-ADAMTS-13 (en routine et en STAT⁶⁸) par méthode ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*).

2.2 Description brève de la technologie et précisions techniques et cliniques

La méthode ELISA est utilisée pour la détection des anticorps non neutralisants dirigés contre ADAMTS-13 chez des patients avec un purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) acquis et une activité d'ADAMTS-13 effondrée (< 10 % de la normale). Le demandeur utilise un protocole « maison » comprenant les étapes suivantes :

- dépôt d'ADAMTS-13 recombinant dans une plaque en polystyrène à 96 puits;

⁶⁸ STAT : analyse pouvant être effectuée et communiquée lors d'une urgence médicale. Il est important de faire les distinctions suivantes lors de demandes d'analyses et de les indiquer sur les requêtes : l'urgence médicale (STAT) sera faite et communiquée immédiatement, alors que le prélèvement STAT sera fait immédiatement, mais son analyse n'est pas urgente.

- détection des anticorps dirigés contre ADAMTS-13 liés à l'aide d'un anticorps de détection anti-IgG humain couplé à la peroxydase;
- ajout d'un substrat chromogène fait de tétraméthylbenzidine et de peroxyde d'hydrogène pour obtenir une réaction colorée;
- mesure de l'intensité de la couleur en densité optique à l'aide d'un lecteur de microplaque à 492 nm (spectrophotomètre).

Pour établir la zone de positivité, six plasmas témoins négatifs sont utilisés.

Selon l'information fournie par le réquérant, le temps de réponse (phase analytique) attendu est de 14 jours (en routine) et de 24 heures (en STAT).

2.3 Société ou développeur

Analyse « maison ». Selon l'information fournie par le demandeur, cette analyse a été testée dans leur laboratoire clinique sur des sujets non atteints et des patients atteints de PTT.

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)

Des trousse commerciales sont disponibles, mais ne sont pas homologuées par Santé Canada : TECHNOZYM[®] ADAMTS-13 INH par méthode ELISA (Technoclone, Vienne, Autriche) et IMUBIND[®] ADAMTS13 Autoantibody ELISA (American Diagnostica Inc., Stamford, CT, É.-U.). Le demandeur n'aura pas recours à ces trousse.

Valeur pondérée : 53,03 unités (en routine) et 389,78 unités (en STAT).

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

3.1 Patients ciblés

Patients avec des signes cliniques évocateurs de microangiopathie thrombotique et une activité ADAMTS-13 effondrée (< 10 % de la normale).

3.2 Description de la maladie visée

Le PTT est une maladie rare dont l'incidence est de 4 cas par million d'habitants par année qui cible l'adulte jeune, à prédominance féminine, et évolue par poussées entrecoupées de périodes de rémission [Veyradier *et al.*, 2011]. Le PTT fait partie du syndrome de microangiopathie thrombotique⁶⁹ et associe cliniquement une anémie hémolytique mécanique⁷⁰, une thrombopénie périphérique et une atteinte multiviscérale sous forme d'ischémie, notamment aux niveaux rénale et cérébrale [Coppo, 2011; Veyradier *et al.*, 2011]. Devant un tableau clinique peu spécifique, le diagnostic précoce du PTT est difficile à obtenir et, en absence de traitement, le pronostic est grave [Coppo, 2011; Veyradier *et al.*, 2011] avec un taux de mortalité de 85 % à 100 % [Veyradi *et al.*, 2011; Just, 2010].

⁶⁹ Syndrome causé par la présence de microthrombus obstruant la microcirculation.

⁷⁰ Présence de schizocytes (globules rouges fragmentés) visibles sur frottis de sang périphérique.

Dans 90 % des cas, un déficit sévère de l'activité d'ADAMTS-13 (< 10 %) est responsable du PTT. La protéine ADAMTS-13⁷¹ est une métalloprotéase dont le rôle est de limiter la formation d'un agrégat plaquettaire lors d'une brèche vasculaire en procédant au clivage spécifique des multimères de haut poids moléculaire du facteur von Willebrand⁷². Le déficit sévère de l'activité d'ADAMTS-13 est relié dans moins de 5 % des cas à une mutation du gène d'ADAMTS-13 (forme héréditaire) et dans plus de 95 % des cas à la présence d'autoanticorps dirigés contre ADAMTS-13 (forme acquise) fréquente chez les adultes. Ces anticorps sont fréquemment de type IgG avec un effet inhibiteur sur ADAMTS-13 [Coppo, 2011], soit par action inhibitrice directe du site catalytique d'ADAMTS-13 (anticorps neutralisants), soit en formant des complexes immuns avec ADAMTS-13 contribuant ainsi à l'augmentation de sa clairance (anticorps non neutralisants). Ces deux types d'autoanticorps neutralisants et non neutralisants peuvent coexister dans un PTT acquis [Veyradier *et al.*, 2011].

Le diagnostic de PTT est avant tout clinique. Compte tenu de l'urgence, le traitement doit commencer avant que le diagnostic ne soit confirmé par des tests de laboratoire (mesure de l'activité ADAMTS-13 et détection des anticorps anti-ADAMTS-13 [Blombery et Scully, 2014]). Le traitement instauré précocement est essentiel pour améliorer la survie et prévenir la progression avec une défaillance organique [Plaimauer *et al.*, 2011].

Sur le plan thérapeutique, les échanges plasmatiques ou l'aphérèse s'avèrent efficaces puisqu'ils permettent de préserver un taux de survie de 90 % [Veyradier *et al.*, 2011]. Dans le cas de PTT acquis avec des titres élevés d'inhibiteurs de l'activité d'ADAMTS-13 ou réfractaire à l'aphérèse, un traitement immunosuppresseur à base de cyclophosphamide, cyclosporine et rituximab s'est montré efficace [Zheng *et al.*, 2010]. Dans de 20 % à 50 % des cas, une rechute est possible et se définit par un épisode de PTT acquis plus de 30 jours après la rémission. Le Groupe canadien d'aphérèse estime qu'après une période de suivi de plus de 10 ans, le risque de rechute est de 36 % [Scully *et al.*, 2012].

3.3 Nombre de patients visés

Sur la base du nombre de tests réalisés au CHU Sainte-Justine, le demandeur estime entre 25 et 50 analyses (en routine) et entre 2 et 5 analyses (en STAT) par année le nombre de tests attendus pour le Québec, les trois prochaines années.

3.4 Spécialités médicales et autres professionnels concernés

Hémo-oncologie, néphrologie, neurologie.

3.5 Modalités d'administration du test

Le prélèvement sanguin est effectué dans un centre de prélèvements ou en salle d'urgence à l'aide d'une ponction veineuse.

⁷¹ ADAMTS-13 : 13^e protéine de la famille ADAMTS (A Disintegrin-like And Metalloprotease with ThromboSpondin-1 repeats).

⁷² Le facteur de von Willebrand (FvW) est une glycoprotéine circulant sous forme de multimères, synthétisée par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes. Le FvW est présent dans le plasma, les granules α (alpha) des plaquettes, les cellules endothéliales et le sous-endothélium. Son rôle est l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium (hémostase primaire) et l'agrégation des plaquettes.

4 CONTEXTE TECHNOLOGIQUE

4.1 Nature de la technologie diagnostique

La détection des anticorps anti-ADAMTS-13 est une nouvelle analyse, complémentaire au dosage quantitatif de l'activité d'ADAMTS-13, analyse inscrite au répertoire des procédures de biologie médicale (code 20107). Elle est réalisée en seconde intention seulement si l'activité d'ADAMTS-13 est $< 10 \%$.

4.2 Brève description de la situation technologique actuelle

Le dosage de l'activité d'ADAMTS-13 est l'analyse de première intention devant toute suspicion de PTT. Si cette activité est $< 10 \%$, la recherche d'anticorps anti-ADAMTS-13 est recommandée (avec titrage des IgG) ainsi que celle d'une activité inhibitrice circulante par méthode Bethesda. La positivité de l'une ou de l'autre de ces analyses permet de poser le diagnostic de PTT acquis d'origine auto-immune [Veyradier *et al.*, 2011].

Deux approches permettent la détection des anticorps anti-ADAMTS-13. La première est basée sur la recherche d'anticorps neutralisants ou inhibiteurs de l'activité d'ADAMTS-13 par des tests fonctionnels. Ces tests consistent à induire l'inhibition de l'activité d'ADAMTS-13 d'un plasma normal en le mélangeant au plasma du patient à tester avec un diagnostic de PTT (méthode Bethesda). Le mélange est préincubé généralement à une température de 56°C pour inactiver toute activité résiduelle d'ADAMTS-13. Bien qu'elle soit utile, cette méthode semi-quantitative est coûteuse, laborieuse [Jin *et al.*, 2008] et peu sensible. De plus, il n'existe pas de consensus quant à l'expression des résultats [Bovet, 2013; Peyvandi *et al.*, 2010].

La seconde approche consiste à détecter à la fois l'activité neutralisante et non neutralisante des anticorps anti-ADAMTS-13 de type IgG et à mesurer la concentration de ces autoanticorps. Les méthodes *Western blot* et ELISA sont utilisées pour la détection ou le titrage des anticorps anti-ADAMTS-13 [Veyradier *et al.*, 2011; Kremer Hovinga et Lämmle, 2012]. Bien que plus sensible que la méthode ELISA, la méthode *Western blot* n'est pas une méthode quantitative [Peyvandi *et al.*, 2010]. La méthode ELISA peut non seulement refléter la concentration des anticorps, mais aussi les affinités et la cinétique de liaison de ces anticorps [Plaimauer *et al.*, 2011].

4.3 Brève description des avantages évoqués de la nouvelle technologie

La détection des anticorps anti-ADAMTS-13 permet de confirmer le diagnostic de PTT acquis auto-immune, de suivre l'évolution de la maladie et d'évaluer l'efficacité de la thérapie immunosuppressive.

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

5 DONNÉES PROBANTES

5.1 Pertinence clinique

5.1.1 Remplacement d'un autre test

La détection des anticorps anti-ADAMTS-13 ne remplace aucune autre analyse disponible dans le *Répertoire*.

5.1.2 Valeur diagnostique

La présence de l'anémie hémolytique microangiopathique et de la thrombocytopénie sans autre cause évidente est suffisante pour établir un premier diagnostic de PTT et d'initier le traitement par échange de plasma. Ce traitement ne devrait pas être retardé par les résultats de dosage de l'activité ADAMTS-13 [George *et al.*, 2014].

Pour certains auteurs, le dosage de l'activité ADAMTS-13 et des anticorps anti-ADAMTS-13 est essentiel pour distinguer la forme idiopathique de la forme congénitale du PTT et pour différencier le PTT des autres processus microangiopathiques (par exemple, une tumeur maligne associée à la microangiopathie thrombotique et le syndrome hémolytique et urémique atypique) qui ont des implications importantes pour le traitement. La détection des anticorps anti-ADAMTS-13 (de type IgG essentiellement) est une analyse de seconde intention pratiquée uniquement en cas de déficit sévère de l'activité d'ADAMTS-13 (< 10 %) [Blombery et Scully, 2014].

La valeur ajoutée du dosage d'anticorps anti-ADAMTS-13 pour le diagnostic initial et la décision de traiter demeure incertaine, d'autant plus que ces résultats peuvent ne pas être disponibles pendant plusieurs jours, alors que la décision de traiter doit être entreprise [Kaplan *et al.*, 2014]. Pour d'autres experts qui ont participé en 2013 à une conférence de consensus de l'*American Society for Apheresis* (ASFA) sur la prise en charge du PTT, l'intérêt clinique de la détection des anticorps anti-ADAMTS-13 (non neutralisants) est inconnue [Sarode *et al.*, 2013]. En outre, il a été rapporté que les anticorps anti-ADAMTS-13 peuvent être décelables chez les sujets sains entre 13 % et 15 % des cas, par les troussees commerciales ELISA disponibles, limitant l'utilité de ces méthodes de détection pour distinguer la forme acquise de la forme congénitale ou pour identifier les patients à risque de récurrences par suite d'un épisode aigu de PTT acquis [Kremer Hovinga et Lämmle, 2012].

Le tableau 1 présente les résultats des études qui ont analysé la prévalence des anticorps anti-ADAMTS-13 détectés par ELISA dans un contexte clinique de PTT acquis chez des adultes avec une activité d'ADAMTS 13 < 10 %. La majorité des études montre la présence de ces anticorps entre 97 % et 100 % des cas, sauf une [Bovet, 2013] qui détecte des IgG dans 64 % des cas pour un seuil de positivité de 25 UI/ml. Les titres seuils de positivité sont variables d'une étude à l'autre. Deux études indiquent la présence d'anticorps anti-ADAMTS-13 de type IgG dans le groupe témoin entre 6,6 % et 9,6 %, malgré une activité ADAMTS-13 normale ou proche de la normale [Tsai *et al.*, 2006; Rieger *et al.*, 2005].

Tableau 1 Prévalence des anticorps anti-ADAMTS-13 (type IgG) détectés par méthode ELISA durant la phase aiguë du PTT acquis avec un déficit sévère d'ADAMTS-13 < 10 %

ÉTUDE	PATIENTS AVEC PTT ACQUIS		GROUPE TÉMOIN	
	N	ANTI-ADAMTS-13 (IGG)*	TÉMOIN	n/N (%)
		PRÉVALENCE n/N (%)		
Bovet, 2013	11 PTTA	7/11 (64)	NS	
Ferrari <i>et al.</i> , 2014	68 PTTAI‡	68/68 (100)	NS	
Plaimauer <i>et al.</i> , 2011	34 PTTA	34/34 (100)	NS	
Zheng <i>et al.</i> , 2010	59 PTTAI	58/59 (98)	NS	
Ferrari <i>et al.</i> , 2009	58§ 53 PTTAI 5 PTTAS	58/58 (100)	NS	
Tsai <i>et al.</i> , 2006	53 PTTAI	53/53 (100)	40 VS 34 hospitalisés choisis au hasard 61 autres MAT	13/135 (9,6)
Rieger <i>et al.</i> , 2005	36 PTTA 33 PTTAI 3 PTTAS	35/36 (97)	111 donneurs de sang 15 MAT avec activité ADAMTS-13 > 10 % 50 MAT avec thrombocytopénies 55 syndromes antiphospholipides 15 hémophilie A 40 LES	19/286 (6,6)

Abréviations : LES : lupus érythémateux systémique; MAT : microangiopathie aiguë thrombotique; N : nombre total de patients; n : nombre de patients positifs; NS : non signalé; PTTA : purpura thrombotique thrombocytopénique acquis; PTTAI : purpura thrombotique thrombocytopénique acquis idiopathique; PTTAS : purpura thrombotique thrombocytopénique acquis secondaire; VS : volontaires sains.

* Les valeurs seuils utilisées sont variables et exprimées en différentes unités. ‡ Parmi les 68 patients, 48 ont connu leur premier épisode de PTTA et 20 avaient une récurrence. § Parmi les 58 patients, 44 ont été analysés durant leur premier épisode de PTT et 14 durant une récurrence. || Âge des patients : 10 ans et plus.

5.1.3 Valeur pronostique

La présence d'anticorps anti-ADAMTS-13 dans un PTT acquis en rémission n'est pas exclue. Ferrari et ses collaborateurs [2014] ont montré que 75 % des patients en rémission avaient des anticorps anti-ADAMTS-13 décelables, quoique les titres avaient diminué significativement (médiane 600 versus 25; $p < 0,001$). Tsai et ses collaborateurs [2006] précisent la présence de titres élevés d'anticorps anti-ADAMTS-13 chez 75 % des patients après échanges plasmatiques et chez 45 % durant la rémission, et une corrélation inverse entre les titres des anticorps anti-ADAMTS-13 et l'activité résiduelle d'ADAMTS-13 pour les échantillons de PTT acquis ($r = -0,69$; $p < 0,0001$) ou pour les échantillons de PTT acquis traités par plasmaphérèse ou en rémission ($r = -0,78$; $p < 0,0001$) [Tsai *et al.*, 2006].

Pour certains auteurs [Ferrari *et al.*, 2007], la présence en phase aiguë d'anticorps anti-ADAMTS-13 associée avec des titres élevés d'inhibiteurs d'ADAMTS-13 était prédictive de la persistance d'une activité ADAMTS-13 basse en rémission et le taux de rechutes était significativement élevé chez les patients (38,5 %) dont l'activité ADAMTS-13 demeurerait non détectable en phase de

rémission versus ceux (5 %) qui présentaient une activité ADAMTS-13 détectable. Le risque de rechutes associé à une prévalence élevée des anticorps anti-ADAMTS-13 est également signalé par d'autres auteurs, [rapport des cotes ou RC = 3,1; IC à 95 % : de 1,4 à 7,3] surtout lorsqu'il y a persistance d'une très faible activité d'ADAMTS-13 < 10 % [RC = 3,6 (IC à 95 % : de 1,4 à 9,0)] [Peyvandi *et al.*, 2008]. Dans une autre étude, durant la phase de rémission, le risque de récurrences est 5 fois plus élevé pour les patients ayant une faible activité d'ADAMTS-13 (< 10 %) [QRI⁷³ = 4,89 (IC à 95 % : de 2,00 à 11,99) ou en présence d'IgG [QRI = 4,99 (IC à 95 % : de 2,08 à 12,00); p < 0,001] [Bettoni *et al.*, 2012]. Pour Jin et ses collaborateurs [2008], seule l'activité d'ADAMTS-13 en période de rémission a un potentiel de prédiction de récurrences (p=0,03), alors que ce potentiel n'a pas été signalé pour les anticorps anti-ADAMTS-13. La corrélation entre l'activité d'ADAMTS-13 et la concentration des anticorps anti-ADAMTS-13 dans 157 échantillons prélevés durant la période de rémission est faible (r = - 0,028). Peyvandi et ses collaborateurs [2010] concluent à la nécessité d'évaluer, avec des études prospectives à grande échelle, la valeur prédictive de récurrences des anticorps anti-ADAMTS-13.

5.1.4 Valeur thérapeutique

La présence des anticorps anti-ADAMTS-13 peut justifier la nécessité de poursuivre les échanges plasmatiques jusqu'à obtention d'une rémission [Manucci *et al.*, 2012] et la possibilité de bénéficier de l'addition de glucocorticoïdes du rituximab en cas d'inefficacité des échanges plasmatiques [George *et al.*, 2014]. Pour Scully et ses collaborateurs [2007], la décision d'avoir recours au rituximab est appuyée par la clinique, l'activité d'ADAMTS-13 et les niveaux d'anti-ADAMTS-13, et l'efficacité du rituximab est déterminée par une augmentation de l'activité ADAMTS-13 et une réduction des anti-ADAMTS-13. Ces auteurs ont montré une relation de réciprocité entre les niveaux d'anticorps anti-ADAMTS-13 et l'activité ADAMTS-13 chez 25 adultes atteints de PTT acquis idiopathique réfractaire aux échanges plasmatiques ou avec des récurrences apparues plus de 6 mois suivant un épisode de PTT aigu, traités au rituximab. Après quatre semaines de traitement au rituximab, on a observé une augmentation de l'activité ADAMTS-13 et une réduction des anticorps anti-ADAMTS-13 [médiane de 55 % (15-140 %) à 6 % (2-21 %)] significatives (p < 0,0001) témoignant de l'intérêt des anti-ADAMTS-13 (IgG) pour le suivi du traitement au rituximab.

5.2 Validité clinique

Aucune étude portant sur la validité clinique de la détection des anticorps anti-ADAMTS-13 par ELISA n'a été repérée.

5.3 Validité analytique (ou technique)

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

⁷³ Quotient de risque instantané; en anglais *Hazard Ratio* ou HR.

Précision

La précision inter-essai de la méthode ELISA a été déterminée par l'analyse d'un plasma humain normal et d'un plasma de référence avec PTT acquis (positif pour les titres d'anticorps anti-ADAMTS-13, IgG et IgM) dans 27 et 20 dosages consécutifs pour la détection des IgG et IgM, respectivement, à différents jours. Le coefficient de variation (CV) inter-essai était < 20 % [Rieger *et al.*, 2005].

Les variations inter-essai et intra-essai de la méthode ELISA (trousse IMUBIND® ADAMTS13 Autoantibody ELISA) sont acceptables : CV < 16 % pour 10 essais, pour des mesures d'anticorps anti-ADAMTS-13 variant de 37,5 à 12 000 µg/ml [Jin *et al.*, 2008].

Tsai et ses collaborateurs [2006] ont évalué la précision de la méthode ELISA (trousse IMUBIND, American Diagnostics, Stamford, CT, É.-U.) en établissant une courbe de référence sur 5 séries de dilution du plasma d'un patient hospitalisé porteur du PTT, choisi au hasard et dont le titre d'anticorps anti-ADAMTS-13 est connu (60 AU/ml). La courbe de référence (relation graphique entre les dilutions du plasma et la valeur de la densité optique avec une absorbance à 450 nm) est obtenue pour chaque dilution de sérum. Globalement, la méthode ELISA (trousse IMUBIND, American Diagnostics, Stamford, CT, É.-U.) fournit une bonne résolution pour de 2 à 60 AU/ml. L'équation de régression de la courbe de référence fournit un coefficient de détermination proche de la valeur 1, $r^2 = 0,9998$. Les échantillons de plasma avec des niveaux élevés d'IgG sont dilués et réanalysés. Les coefficients de variation intra-essai et inter-essai sont de 6,7 % et de 7,8 % respectivement.

Données du requérant sur la méthode ELISA « maison »

La reproductibilité intra-essai a été mesurée sur 10 essais pour différentes dilutions. Le CV est < 6 % pour des dilutions de 1/50, 1/100, 1/200, 1/400 et le CV est < 20 % pour des dilutions entre 1/800 et 1/6400.

Corrélation

Corrélation faible entre les titres d'anticorps anti-ADAMTS-13 mesurés par ELISA et les inhibiteurs de l'activité ADAMTS-13 recherchés par tests fonctionnels avec un coefficient de Spearman (r) de 0,502; $p < 0,001$ [Plaimauer *et al.*, 2011].

Concordance

La recherche d'anticorps neutralisants anti-ADAMTS-13 (inhibiteurs) par d'autres méthodes (*residual ristocetin cofactor activity residual collagen-binding activity immunoblotting*) a donné des résultats négatifs chez 6 patients dont la présence d'anticorps anti-ADAMTS-13 a été confirmée par la méthode ELISA [Rieger *et al.*, 2005].

Interférence et effet de matrice (*matrix effect*)

Monographie de la trousse IMUBIND® ADAMTS13 Autoantibody ELISA [2012] :

Les échantillons de plasma doivent être exempts de plaquettes, ne doivent pas être congelés et décongelés plus de deux fois et ne doivent pas être recueillis sur un anticoagulant tel que l'EDTA⁷⁴. Les échantillons plasmatiques ictériques, lipémiques et hémolysés peuvent interférer avec le dosage et doivent être rejetés.

Monographie de la trousse TECHNOZYM® ADAMTS-13 INH ELISA Technoclone [2007] :

⁷⁴ EDTA : Ethylène Diamine Tétracétique.

Les échantillons avec des concentrations élevées d'autoanticorps, autres que ceux dirigés contre ADAMTS-13, peuvent être considérés comme étant faiblement positifs ou dans la zone limite.

5.4 Recommandations d'autres organismes

Au Royaume-Uni, le *British Committee for Standards in Haematology* recommande de mesurer l'activité d'ADAMTS-13 et de détecter les anticorps anti-ADAMTS-13 avant d'instaurer un traitement (grade 1B⁷⁵). Cette recommandation s'applique à un contexte clinique de PTT et ne vise pas de façon spécifique la forme idiopathique [Scully *et al.*, 2012].

6 RÉPERCUSSIONS POSSIBLES DE L'INTRODUCTION DE L'ANALYSE

6.1 Effet sur les ressources matérielles et humaines : Il n'a pas été analysé.

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

Elles n'ont pas été analysées.

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

Ils n'ont pas été analysés.

7 EN BREF

7.1 Pertinence clinique

Le diagnostic d'un PTT est avant tout clinique; il doit être établi en temps opportun afin d'initier rapidement un traitement à base d'échanges plasmatiques. Durant la phase aiguë, les mesures d'ADAMTS-13 sont utiles pour un diagnostic de confirmation, dans la mesure où le dosage de l'activité ADAMTS-13 évalue la gravité du déficit (> ou < à 10 %) et dans un contexte de déficience sévère de l'activité d'ADAMTS-13 < 10 %, la détection des anticorps anti-ADAMTS-13 est une analyse de seconde intention utile qui permet de confirmer l'origine auto-immune du déficit d'ADAMTS-13 et d'exclure un PTT congénital.

La recherche de ces anticorps en phase thérapeutique permet de justifier la prescription des médicaments immunosuppresseurs, le cas échéant.

Durant le suivi et en phase de rémission, la nécessité de détecter des anticorps anti-ADAMTS-13 (IgG) est encore discutée.

7.2 Validité clinique

Aucune étude sur la validité clinique de cette analyse n'a été repérée.

⁷⁵ Recommandation de grade 1 : forte. Les cliniciens sont très certains que le bénéfice l'emporte ou ne l'emporte pas sur les risques et les effets indésirables.

Recommandation de grade B : modérée. Des recherches futures sont susceptibles d'avoir un impact important sur notre confiance dans l'estimation de l'effet et peuvent changer cette estimation. British Committee for Standards in Haematology (BCSH). Evidence levels and grades of recommendation: Grade [site Web]. Disponible à : http://www.bcsghguidelines.com/BCSH_PROCESS/EVIDENCE_LEVELS_AND_GRADES_OF_RECOMMENDATION/43_GRADE.html.

7.3 Validité analytique

Les données disponibles suggèrent une bonne performance analytique des trousses commerciales disponibles. Quant à la méthode maison, la répétabilité et la reproductibilité ont été validées.

7.4 Recommandations d'autres organismes

Le seul guide de pratique clinique disponible, celui du *British Committee for Standards in Haematology*, recommande de mesurer l'activité d'ADAMTS-13 et de détecter les anticorps anti-ADAMTS-13 avant d'instaurer un traitement (grade 1B).

8 AVIS EN BREF DE L'INESSS

Détection des anticorps anti-ADAMTS-13

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
- ☐ Avis de refus d'introduction
- ☒ Avis de réévaluation lorsque :
 - plus de données d'utilité et de validité seront disponibles;
 - la démonstration de la valeur ajoutée de l'utilisation pour une seule catégorie de patients sera faite;
 - la preuve de l'effet réel de l'analyse sur la prise en charge du PTT chez les adultes sera faite.

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

RÉFÉRENCES

- Bettoni G, Palla R, Valsecchi C, Consonni D, Lotta LA, Trisolini SM, et al. ADAMTS-13 activity and autoantibodies classes and subclasses as prognostic predictors in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2012;10(8):1556-65.
- Blombery P et Scully M. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura: Current perspectives. *J Blood Med* 2014;5:15-23.
- Bovet J. Etude rétrospective de 11 patients de 2006 à 2012 suivis pour Purpura Thrombotique Thrombocytopénique au centre hospitalier du Mans [thèse]. Angers, France : Université d'Angers; 2013. Disponible à : <http://dune.univ-angers.fr/fichiers/20106886/2013MCEM2119/fichier/2119F.pdf>.
- Coppo P. Microangiopathies thrombotiques : de la physiopathologie aux applications thérapeutiques. Dans : Lesavre P, Drüeke T, Legendre C, Niaudet P, réd. Actualités néphrologiques Jean Hamburger - Hôpital Necker. Paris, France : Lavoisier / Médecine Sciences Publications; 2011 : 109-25. Disponible à : <http://www.soc-nephrologie.org/PDF/enephro/publications/actualites/2011/09-coppo.pdf>.
- Ferrari S, Palavra K, Gruber B, Kremer Hovinga JA, Knobl P, Caron C, et al. Persistence of circulating ADAMTS13-specific immune complexes in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2014;99(4):779-87.
- Ferrari S, Mudde GC, Rieger M, Veyradier A, Kremer Hovinga JA, Scheifflinger F. IgG subclass distribution of anti-ADAMTS13 antibodies in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2009;7(10):1703-10.
- Ferrari S, Scheifflinger F, Rieger M, Mudde G, Wolf M, Coppo P, et al. Prognostic value of anti-ADAMTS 13 antibody features (Ig isotype, titer, and inhibitory effect) in a cohort of 35 adult French patients undergoing a first episode of thrombotic microangiopathy with undetectable ADAMTS 13 activity. *Blood* 2007;109(7):2815-22.
- George JN, Leung LL, Tirmauer JS. Causes of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome in adults. Waltham, MA : Wolters Kluwer Health; 2014. Disponible à : <http://www.uptodate.com/contents/causes-of-thrombotic-thrombocytopenic-purpura-hemolytic-uremic-syndrome-in-adults>.
- Jin M, Casper TC, Cataland SR, Kennedy MS, Lin S, Li YJ, Wu HM. Relationship between ADAMTS13 activity in clinical remission and the risk of TTP relapse. *Br J Haematol* 2008;141(5):651-8.
- Just S. Methodologies and clinical utility of ADAMTS-13 activity testing. *Semin Thromb Hemost* 2010;36(1):82-90.

- Kaplan AA, George JN, Leung LL, Tirmauer JS. Treatment and prognosis of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndromes in adults. Waltham, MA : Wolters Kluwer Health; 2014. Disponible à : <http://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-thrombotic-thrombocytopenic-purpura-hemolytic-uremic-syndromes-in-adults>.
- Kremer Hovinga JA et Lämmle B. Role of ADAMTS13 in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:610-6.
- Mannucci PM et Franchini M. Advantages and limits of ADAMTS13 testing in the prognostic assessment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Presse Med* 2012;41(3 Pt 2):e157-62.
- Peyvandi F, Palla R, Lotta LA, Mackie I, Scully MA, Machin SJ. ADAMTS-13 assays in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2010;8(4):631-40.
- Peyvandi F, Lavoretano S, Palla R, Feys HB, Vanhoorelbeke K, Battaglioli T, et al. ADAMTS13 and anti-ADAMTS13 antibodies as markers for recurrence of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura during remission. *Haematologica* 2008;93(2):232-9.
- Plaimauer B, Kremer Hovinga JA, Juno C, Wolfsegger MJ, Skalicky S, Schmidt M, et al. Recombinant ADAMTS13 normalizes von Willebrand factor-cleaving activity in plasma of acquired TTP patients by overriding inhibitory antibodies. *J Thromb Haemost* 2011;9(5):936-44.
- Rieger M, Mannucci PM, Kremer Hovinga JA, Herzog A, Gerstenbauer G, Konetschny C, et al. ADAMTS13 autoantibodies in patients with thrombotic microangiopathies and other immunomediated diseases. *Blood* 2005;106(4):1262-7.
- Sarode R, Bandarenko N, Brecher ME, Kiss JE, Marques MB, Szczepiorkowski ZM, Winters JL. Thrombotic thrombocytopenic purpura: 2012 American Society for Apheresis (ASFA) consensus conference on classification, diagnosis, management, and future research. *J Clin Apher* 2014;29(3):148-67.
- Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* 2012;158(3):323-35.
- Sekisui Diagnostics. IMUBIND ® ADAMTS13 Autoantibody ELISA (REF 814RUO). Stamford, CT : Sekisui Diagnostics; 2012. Disponible à : <http://www.mediatec.com/arg/files/814RUO%20Inserto.pdf>.
- Technoclone. Technozym® ADAMTS-13 INH ELISA (REF 5450401). Vienne, Autriche : Technoclone; 2007. Disponible à : <http://cryopep.com/medias/notice-Technoclone-4-5450401-4-5450451-4-5450461-4-5450463-Technozym-ADAMTS-13-INH.pdf>.
- Tsai HM, Raoufi M, Zhou W, Guinto E, Grafos N, Ranzurmal S, et al. ADAMTS13-binding IgG are present in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost* 2006;95(5):886-92.

Veyradier A, Wolf M, Stepanian A, Coppo P. ADAMTS13, la protéase spécifique de clivage du facteur von Willebrand. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Biologie médicale, 90-20-0003-A; 2011.
Disponible à : <http://site.geht.org/UserFiles/file/Enseignement/EMC%20ADAMTS13%20emb-56567.pdf>.

Zheng XL, Wu HM, Shang D, Falls E, Skipwith CG, Cataland SR, et al. Multiple domains of ADAMTS13 are targeted by autoantibodies against ADAMTS13 in patients with acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2010;95(9):1555-62.