

OCTOBRE 2017

AVIS

DOSAGE DE L'ACTIVITÉ KININOGENASE

(RÉFÉRENCE - 2017.01.005)

Transmission au ministre : 3 août 2017
Publication officielle : 2 octobre 2017

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

DOSAGE DE L'ACTIVITÉ KININOGENASE (RÉFÉRENCE - 2017.01.005)

Avis d'évaluation

1 INFORMATION GÉNÉRALE

1.1 **Demandeur** : CHU Sainte-Justine

1.2 **Date de transmission de l'avis au ministre** : 3 août 2017

1.3 **Date de publication de l'avis** : 2 octobre 2017

Mise en garde

Le présent avis est fondé sur l'information fournie par les personnes en charge 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.

Conflit d'intérêts

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

Lecture externe et accompagnement scientifique

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

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

- D^r Hugo Chapdelaine, (Immunologie clinique et allergie, Médecine interne, CHUM);
- D^r Benoît Laramée, (Immunologie clinique et allergie, Médecine interne, Clinique médicale de Repentigny).

2 RÉSUMÉ

Actuellement, les patients souffrant d'angio-œdème héréditaire qui ne dépend pas du C1-Inh ne disposent pas tous d'un diagnostic confirmé par une analyse de laboratoire. Leur diagnostic est plutôt basé sur une présentation clinique compatible avec un angio-œdème bradykinique en plus de l'exclusion des autres types d'angio-œdème héréditaire.

Deux études démontrant que le dosage de l'activité kininogénase permet de mettre en évidence un métabolisme élevé de la bradykinine et de confirmer le diagnostic d'angio-œdème héréditaire non dépendant du C1-Inh ont été retenues.

Ces études indiquent que le dosage de l'activité kininogénase permet de confirmer un diagnostic d'angio-œdème bradykinique. Ces patients présentent une activité kininogénase élevée lors des crises, mais faible en période de rémission.

Les études démontrent également que les patients dont l'angio-œdème est associé à la prise d'œstrogènes ont une activité kininogénase élevée en cours de traitement qui diminue lors de l'interruption de ceux-ci.

Ainsi le dosage de l'activité kininogénase réalisé sur un échantillon prélevé dans les circonstances optimales permet de confirmer un angio-œdème héréditaire non dépendant du C1-Inh lorsque celui-ci est causé par une synthèse augmentée de la bradykinine.

Une étude de validation du dosage de l'activité kininogénase a déterminé que la méthode est linéaire et que sa limite de détection est de 0,99 nmol/min/ml. Les valeurs seuils établies sont de 9,3 nmol/min/ml chez les femmes et de 6,6 nmol/min/ml chez les hommes. Cette étude indique également que le dosage de l'activité kininogénase présentait la performance suivante :

- Sensibilité : femmes : 80,0 %; hommes : 87,0 %;
- Spécificité : femmes : 90,1 %; hommes : 81,2 %;
- Valeur prédictive positive : femmes : 92,3 %; hommes : 81,5 %;
- Valeur prédictive négative : femmes : 75,2 %; hommes : 86,8 %.

Le laboratoire formulant la demande n'a pas fourni de données de validation locales.

Bien que le dosage de l'activité kininogénase fasse l'objet de publications depuis 2012, aucune recommandation de son utilisation par des organismes d'intérêt n'a été repérée.

3 ANALYSE ET TECHNIQUE ÉVALUÉE

3.1 Nom et objectif de l'analyse

Le dosage de l'activité kininogénase à l'aide de la trousse commerciale : Activité kininogénase^{MC} KininX SAS vise à confirmer un angio-œdème bradykinique.

3.2 Description de la méthode

Cette analyse, réalisée sur des échantillons de plasma, mesure deux activités :

- L'activité amidase spontanée, aussi appelée activité kininogénase, représente l'activité constitutive du plasma à cliver le kininogène.
- L'activité proenzyme représente les réserves en kininogène de haut poids moléculaire (KHPM) du plasma ou l'activité du plasma après activation complète du KHPM.

Ces mesures sont réalisées grâce au substrat chromogène Pro-Phe-Arg-*p*-nitroanilide, qui mime le substrat naturel KHPM. Lorsque le substrat est clivé, il libère le *p*-nitroanilide détecté par spectrophotométrie à une longueur d'onde de 405 nm. Sa libération est suivie à chaque minute pendant 20 minutes. La différence d'absorbance est déterminée entre chaque mesure et la vitesse de l'activité kininogénase est déterminée à partir de la phase exponentielle de la réaction.

3.3 Modalité d'administration du test selon le demandeur

Les échantillons de plasma prélevés dans les divers établissements de la province sont acheminés au laboratoire d'hémostase du CHU Sainte-Justine.

Les analyses seront réalisées à l'intérieur d'un mois. Le délai sera ajusté en fonction du volume et de l'urgence des demandes.

3.4 Société ou concepteur

La trousse est fabriquée par la société KininX (Grenoble, France).

3.5 Homologation

La trousse n'est pas homologuée par Santé Canada ni par la Food and Drug Administration. La trousse est conforme aux exigences 98/79/CE.

3.6 Valeur pondérée : 50,35

4 CONTEXTE

4.1 Patients ciblés

Patients avec une forte suspicion d'angio-œdème bradykinique dont les résultats sont normaux pour les analyses suivantes :

- Le niveau d'antigène C4;
- Le niveau d'antigène du C1-Inh;
- L'activité du C1-Inh.

4.2 Description de la maladie visée

L'angio-œdème est un gonflement transitoire sous-cutané ou des muqueuses [Bernstein *et al.*, 2017]. C'est un syndrome potentiellement mortel avec plusieurs sous-types, chacun ayant une pathophysiologie distincte [Loverde *et al.*, 2017]. Les différents types d'angio-œdèmes sont présentés à l'annexe A.

Les deux grandes classes d'angio-œdème sont d'origine histaminique et d'origine bradykinique. Les angio-œdèmes histaminiques ou allergiques résultent de la dégranulation des mastocytes et de la libération d'histamine, de leucotriène, de protéases, telles que la tryptase, et de cytokines inflammatoires.

Les angio-œdèmes bradykiniques résultent d'une accumulation de bradykinine. Celle-ci est causée par une augmentation de la synthèse de la bradykinine ou par une diminution de son catabolisme. Lors d'un traumatisme, le facteur XII est activé, il active à son tour la kallikréine qui transforme le KHPM en bradykinine. La bradykinine induit un puissant effet vasodilatateur en se liant au récepteur B2 (de l'anglais *bradykinine receptor 2*). La bradykinine est rapidement dégradée par plusieurs enzymes dont l'aminopeptidase P, la carboxypeptidase N et l'enzyme de conversion de l'angiotensine [Loverde *et al.*, 2017].

Notons que la cascade bradykinique est impliquée dans l'angio-œdème héréditaire (AOH) :

- AOH-1, AOH-2 (dépendants du C1-Inh)
- AOH-nC1-Inh (non dépendant du C1-Inh)

4.3 Nombre prévu d'analyses et de patients visés

Le demandeur prévoit effectuer entre 100 et 200 analyses par année pour le Québec.

4.4 Brève description de la situation actuelle

L'AOH-1 et l'AOH-2 sont diagnostiqués par les analyses de laboratoire permettant de déterminer le niveau et l'activité du C1-Inh en plus de présenter un niveau d'antigène du C4 réduit [Betschel *et al.*, 2014].

L'angio-œdème non dépendant du C1-Inh (AOH-nC1-Inh) ne bénéficie actuellement d'aucun test diagnostique spécifique. Chez 20 % à 25 % de ces patients, une mutation du facteur de coagulation XII permet de confirmer le diagnostic d'angio-œdème alors que chez les autres, aucune cause génétique ne peut être identifiée [Betschel *et al.*, 2014]. Pour ces patients, le diagnostic dépend directement des évidences cliniques et requiert :

- que les patients présentent à la fois les symptômes cliniques;
- qu'un ou plusieurs membres de leur famille soient affectés;
- que soit exclu l'urticaire chronique;
- que les niveaux d'antigène et d'activité du C1-Inh soient normaux;
- qu'il n'y ait pas de mutation du facteur XII [Cicardi *et al.*, 2014].

4.5 Données médico-administratives

Le dosage de l'activité kininogénase n'est pas inscrit au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (ci-après nommé *Répertoire*). Selon les bases de données du MSSS, l'analyse proposée n'a fait l'objet d'aucun envoi hors Québec entre 2014-2015 et 2015-2016. Les principales analyses inscrites au *Répertoire* qui permettent de déterminer le type d'angio-œdème dont souffrent les patients sont mentionnées au tableau 1.

Tableau 1 Principales analyses reliées au diagnostic de l'angio-œdème inscrites au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* pour les périodes 2014-2015 et 2015-2016

ANALYSE	CODE	VALEUR PONDÉRÉE (UNITÉS)	ANNÉE	VOLUME	COÛT ANNUEL
Complément C4 (antigène)	20777	4,7	15-16	41 796	196 441
			14-15	40 773	191 635
Complément-Inhibiteur du C1 (antigène)	20961	7,6	15-16	1 166	8 861,6
		7,7	14-15	1 360	10 472
Complément-Inhibiteur du C1 (activité)	20966	38	15-16	713	27 094
		39	14-15	779	30 381
Polymorphismes et mutations pour la maladie de l'angio-œdème (détection dans les gènes <i>APP</i> , <i>ACE</i> , <i>PAI-1</i> , <i>FXII</i>) (TAAN)	25054	239	15-16	9	2 151
	20071	244	14-15	6	1 464
Complément C1q (antigène)	20996	26,0	15-16	186	4 836
			14-15	179	4 654

4.6 Brève description des avantages allégués de l'analyse proposée

Selon le demandeur, cette analyse permet de mieux guider la pratique médicale spécialisée et, le cas échéant, d'intervenir plus rapidement pour le suivi ou un changement de traitement.

Le demandeur a également fourni des algorithmes qui sont présentés à l'annexe B.

4.7 Assurance qualité

Le demandeur propose de réaliser un contrôle externe avec le centre français de référence en angio-œdème (CHU Grenoble). Il anticipe de réaliser ce contrôle 4 fois la première année et de réévaluer celle-ci par la suite. Bien que le demandeur privilégie une formule selon laquelle le centre reçoit un échantillon à tester, la formule du contrôle de qualité externe reste à déterminer.

De plus, pour chaque plaque utilisée (6 échantillons testés), la trousse prévoit un échantillon de contrôle normal et un échantillon de contrôle positif.

5 DONNÉES PROBANTES

5.1 Valeur diagnostique

Deux études, évaluant l'efficacité du dosage de l'activité kininogénase à confirmer un angio-œdème bradykinique chez des patients dont l'angio-œdème est indépendant du C1-Inh, ont été retenues [Defendi *et al.*, 2013; Giard *et al.*, 2012]. Une troisième étude traitant de l'activité kininogénase des patients atteints d'angio-œdème non dépendant du C1-Inh a été repérée mais n'a pas été retenue puisqu'elle a été réalisée à partir de données rétrospectives incomplètes [Dessart *et al.*, 2015].

Étude de Giard et ses collaborateurs [2012]

Giard et ses collaborateurs ont réalisé une étude rétrospective visant à démontrer que l'angio-œdème subi par 15 patientes était d'origine bradykinique. Les patientes référées entre 2007 et 2010 avaient une histoire clinique suggérant que les œstrogènes contraceptifs étaient responsables de l'angio-œdème.

Les critères d'inclusion des patientes étaient :

- Une histoire d'angio-œdème avec prise d'œstrogènes et une réponse inadéquate aux antihistaminiques, même à haute dose;
- Des évidences de déficience fonctionnelle du C1-Inh avec une activité résiduelle supérieure à 50 %;
- Des évidences de clivage du C1-Inh en immunobuvardage;
- La correction des deux anomalies trois mois suivant l'arrêt du contraceptif en cause.

L'activité kininogénase plasmatique a été mesurée avant et après l'arrêt des contraceptifs avec le substrat chromogène Pro-Phe-Arg-pNA. De plus, le clivage du C1-Inh et du kininogène de haut poids moléculaire ont été déterminés par immunobuvardage, conformément à ce qui a été mentionné précédemment. L'âge moyen au diagnostic était de 25 ans (de 14 à 37 ans) et le délai moyen entre l'introduction des contraceptifs et le début des symptômes était de 2,6 ans.

Suivant l'arrêt des contraceptifs, l'angio-œdème s'est résolu complètement chez 6 patientes, la fréquence des épisodes a diminué chez 7 autres patientes et 2 n'ont présenté aucune amélioration.

L'activité kininogénase a été testée chez 10 patientes en cours de traitements avec des œstrogènes contraceptifs et chez 11 patientes de 3 à 6 mois après l'arrêt des contraceptifs. Au moment du diagnostic, 90 % des patientes présentaient une activité kininogénase élevée. L'activité kininogénase a été testée chez 8 d'entre elles après l'arrêt des contraceptifs et était de retour dans les valeurs normales pour 7 patientes (87,5 %). Parmi l'ensemble des 11 patientes testées après l'arrêt des contraceptifs, l'activité kininogénase était de retour à la normale chez 10 d'entre elles, et ce, indépendamment de l'arrêt ou de la persistance des symptômes.

Selon les auteurs, ces résultats appuient l'hypothèse que l'angio-œdème induit par les œstrogènes est d'origine bradykinique, selon le dosage de l'activité kininogénase [Giard *et al.*, 2012].

Étude de Defendi et ses collaborateurs [2013]

Defendi et ses collaborateurs ont réalisé une étude visant à déterminer l'efficacité d'un dosage de l'activité kininogénase pour le diagnostic de l'angio-œdème bradykinique. Ils ont analysé les données provenant d'échantillons de plasma de 598 patients souffrant d'angio-œdème bradykinique et de 149 patients atteints d'angio-œdème non bradykinique et de maladies inflammatoires chroniques et les ont comparés à ceux de 303 individus sains. Des échantillons ont été prélevés pendant les épisodes d'angio-œdème et pendant la rémission.

Les résultats démontrent que l'activité kininogénase est significativement plus élevée chez les patients atteints d'angio-œdème bradykinique (AOH-1 et AOH-2, angio-œdème acquis (AOA) et AOH-nC1-Inh avec ou sans mutation du gène *F12*) comparativement aux individus sains (tableau 2). Le moment du prélèvement (phase aiguë ou rémission) n'avait pas d'impact sur l'activité kininogénase des patients atteints d'AOH-1, d'AOH-2 et d'AOA.

Les deux activités enzymatiques ont également été testées chez des patients atteints d'angio-œdème non-bradykinique et de maladies inflammatoires chroniques (MIC).

L'activité kininogénase et l'activité proenzyme des patients atteints d'AO-IgE étaient comparables à celles du groupe contrôle ($p \geq 0,05$). Chez les patients atteints d'angio-œdème histaminique idiopathique (AO-HI), l'activité kininogénase était supérieure à celle du groupe contrôle ($p < 0,01$), mais l'activité proenzyme était préservée ($p \geq 0,05$).

Les patients atteints de MIC présentaient une activité kininogénase comparable à celle des patients du groupe contrôle ($p \geq 0,05$) toutefois leur activité proenzyme était significativement réduite comparativement au groupe contrôle ($p < 0,001$).

Tableau 2 Activités kininogénase et proenzyme des patients souffrants d'angio-œdème

POPULATION (n)	ACTIVITÉ ENZYMATIQUE MOYENNE ± ÉCART-TYPE (nmol/min/ml)	
	ACTIVITÉ KININOGENASE (VALEUR p)*	ACTIVITÉ PROENZYME (VALEUR p)*
Groupe contrôle		
Individus sains (303)	4,2 ± 0,2 (référence)	2 548,0 ± 32,1 (référence)
Angio-œdème bradykinique		
AOH-1, AOH-2 (250)	110,6 ± 7,2 (< 0,001)	1 967,0 ± 58,6 (< 0,001)
AOA (20)	168,1 ± 21,9 (< 0,001)	1 216,0 ± 269,4 (< 0,001)
AOH nC1-Inh		
<i>F12</i> muté (60)	63,1 ± 13,9 (< 0,001)	2 559,0 ± 143,3 (NS)
<i>F12</i> non muté (268)	32,4 ± 3,7 (< 0,001)	2 814,0 ± 56,6 (NS)
Déf. du catabolisme (229)	ND; exclus	ND; exclus
Autres conditions		
AO-IgE (64)	4,5 ± 0,3 (NS)	2 738,0 ± 87,8 (NS)
AO-HI (62)	6,9 ± 0,7 (< 0,01)	2 951,0 ± 79,4 (NS)
MIC (23)	3,6 ± 0,6 (NS)	1 885,0 ± 88,1 (< 0,001)

Abréviations : AOA : angio-œdème acquis; AO-HI : angio-œdème histaminique idiopathique; AO-IgE : angio-œdème histaminique allergique; AOH : angio-œdème héréditaire; MIC : maladies inflammatoires chroniques; nC1-Inh : non dépendant du C1 inhibiteur; ND : non déterminé; NS : non significatif.

* Différence statistique avec le groupe contrôle

Afin d'évaluer la performance de l'analyse dans différents scénarios, les deux activités ont été testées chez 44 patients atteints d'AOH-nC1-Inh moins de 24 heures suivant le début des symptômes d'angio-œdème et après plus de 48 heures suivant leur disparition. L'activité kininogénase (en nmol/min/ml) était significativement augmentée lorsque les échantillons étaient prélevés pendant les crises comparativement à la prise d'échantillons lors de la rémission (112,5 ± 16,6 contre 6,3 ± 0,6; p < 0,0001). De plus, pendant les crises d'angio-œdème, l'activité kininogénase élevée était associée à une baisse significative de l'activité proenzyme comparativement à celle observée pendant la rémission (1520,0 ± 133,1 contre 2825,0 ± 95,4; p < 0,0001).

Parmi les patients atteints d'AOH-nC1-Inh, 64 patientes avaient rapporté une aggravation des symptômes pendant la prise d'œstrogènes (57 patientes) ou lors d'une grossesse (7 patientes). Les auteurs ont voulu vérifier l'impact des œstrogènes sur l'activité kininogénase en situation normale et d'angio-œdème. Parmi les femmes du groupe contrôle avec et sans prise d'œstrogènes, aucune différence d'activité enzymatique n'a été constatée (p = 0,3). À l'inverse, parmi les femmes atteintes d'AOH-nC1-Inh avec prise d'œstrogènes ou enceintes, l'activité kininogénase était significativement plus élevée, comparativement au groupe contrôle avec prise d'œstrogènes (respectivement 52,3 ± 8,2 et 108,0 ± 20,2 contre 3,4 ± 0,3 ; p < 0,0001

pour les 2 groupes). Les auteurs mentionnent que le déclenchement de l'angio-œdème engendré par les œstrogènes est associé à une augmentation de l'activité kininogénase.

Selon les auteurs, l'activité kininogénase élevée est fortement associée à la phase d'activation chez les patients atteints d'AOH-nC1-Inh et indépendante des épisodes d'angio-œdème chez les patients atteints d'AOH-1 et 2. De plus, dans l'AOH-1 et 2 ainsi que dans l'AOA, l'activité proenzyme était fortement réduite, ce qui se distingue de l'AOH-nC1-Inh dont l'activité proenzyme est normale. Ils mentionnent qu'en respectant le moment optimal de prélèvement pendant les épisodes d'angio-œdème, cet essai peut être recommandé pour le diagnostic dans la pratique clinique [Defendi *et al.*, 2013].

En conclusion, les auteurs soutiennent que cette étude démontre que le diagnostic de l'angio-œdème héréditaire indépendant du C1-Inh est possible. Combiné au génotypage du gène du facteur XII, l'essai kininogénase sera utile au diagnostic des patients présentant un angio-œdème ambigu récurrent [Defendi *et al.*, 2013].

5.2 Valeur pronostique

Aucune étude n'a été retenue puisque l'analyse proposée par le centre demandeur n'a pas pour objectif de prévoir l'évolution de la maladie ou d'anticiper un changement futur de l'état de santé.

5.3 Valeur thérapeutique

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

5.4 Validité analytique

La trousse de dosage de l'activité kininogénase ne fournit aucune donnée de validation, celle-ci réfère à l'étude décrite par Defendi et ses collaborateurs [2013].

Étude réalisée par Defendi et ses collaborateurs [2013]

Les coefficients de variation établis lors d'essais de reproductibilité, de répétabilité et de précision du dosage de l'activité kininogénase sont présentés au tableau 3.

Pour établir la reproductibilité du dosage, trois lots distincts de l'échantillon de plasma du contrôle interne ont été testés sur des journées différentes, par différents analystes.

La répétabilité de la méthode a été déterminée en testant trois échantillons de référence positifs et deux négatifs à 5 reprises sur la même journée par le même utilisateur.

La précision de la méthode a été établie en testant deux échantillons de référence positifs et deux négatifs à 5 reprises lors de 5 essais distincts.

Tableau 3 Paramètres de performance analytique du dosage de l'activité kininogénase

PARAMÈTRE	ÉCHANTILLON	ACTIVITÉ KININOGENASE MÉDIANE (NMOL/MIN/ML)	COEFFICIENT DE VARIATION (%)
Reproductibilité (contrôle interne)	1 ^{er} lot	9,0	27,9
	2 ^e lot	7,2	26,7
	3 ^e lot	9,3	27,9
Répétabilité	Positif	13,9	16,5
	Positif	10,4	2,6
	Positif	9,8	15,9
	Négatif	6,3	3,5
	Négatif	6,2	4,7
Précision	Positif	Nd	23,56
	Positif	Nd	24,42
	Négatif	Nd	28,43
	Négatif	Nd	23,80

La limite de détection a été établie à 0,99 nmol/min/ml.

La linéarité de la méthode a été déterminée en diluant une solution standard de kallibréine. Celle-ci a présenté une équation linéaire avec un coefficient de corrélation de 0,9960.

L'analyse de la courbe ROC (de l'anglais *Receiver Operating Characteristics*) a permis d'établir des valeurs seuils pour le diagnostic de l'angio-œdème bradykinique à :

- 9,3 nmol/min/ml chez les femmes (aire sous la courbe ROC : 92,1 %);
- 6,6 nmol/min/ml chez les hommes (aire sous la courbe ROC : 91,0 %).

La performance du dosage de l'activité kininogénase à ces valeurs seuils est présentée au tableau 4 [Defendi *et al.*, 2013].

Tableau 4 Performance du dosage de l'activité kininogénase pour le diagnostic de l'angio-œdème bradykinique

PATIENTS	SENSIBILITÉ % (IC95 %)	SPÉCIFICITÉ % (IC95 %)	VPP %	VPN %
Femmes	80,0 (75,9 à 83,6)	90,1 (85,9 à 93,1)	92,3	75,2
Hommes	87,0 (81,4 à 91,0)	81,2 (75,2 à 86,0)	81,5	86,8

Abréviations : VPN : valeur prédictive négative; VPP : valeur prédictive positive.

5.5 Données fournies par le demandeur

Le demandeur n'a pas fourni de données de validation locale.

6 IMPACTS BUDGÉTAIRES

L'analyse d'impact budgétaire considère les coûts liés à l'ajout au *Répertoire* de l'analyse permettant le dosage de l'activité kininogénase. Les coûts sont projetés sur un horizon temporel de 3 ans selon la perspective du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). L'analyse repose sur des données épidémiologiques, ainsi que sur des hypothèses appuyées par des études cliniques et l'opinion d'experts. L'évaluation des coûts est présentée au tableau 5. Les principales hypothèses émises pour les fins de l'analyse sont les suivantes :

- Cette analyse vise les patients avec une forte suspicion d'angio-œdème bradykinique dont les résultats sont normaux pour les analyses suivantes : le niveau d'antigène C4, le niveau d'antigène du C1-inh et l'activité du C1-Inh.
- Ainsi, il est estimé que 100, 125 et 150 analyses seraient effectuées pour chacune des trois prochaines années, respectivement.
- Ces analyses représenteraient 100 % des analyses prévues pour les patients du système de santé public québécois.
- Aucune analyse n'a fait l'objet d'envoi hors Québec en 2015-2016.
- La valeur pondérée proposée par le demandeur est de 50,35.

Tableau 5 Coûts liés à l'introduction au *Répertoire* de l'analyse permettant le dosage de l'activité kininogénase

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Analyses	100	125	150	375
Impact net	5 035 \$	6 294 \$	7 553 \$	18 882 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			15 105 \$
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés			22 658 \$

Ainsi, l'ajout de l'analyse permettant le dosage de l'activité kininogénase pourrait générer des coûts supplémentaires d'environ 19 000 \$ pour le total des trois premières années.

7 ENJEUX ORGANISATIONNELS, ÉTHIQUES, SOCIAUX ET JURIDIQUES

L'American College of Allergy, Asthma & Immunology et la Society for Academic Emergency Medicine ont endossé un consensus de lignes directrices visant à uniformiser l'approche et la prise en charge des patients souffrant d'angio-œdème dans les départements d'urgence [Moellman *et al.*, 2014]. Le consensus a été réalisé par la collaboration de médecins d'urgence, d'allergologues avec une expertise en angio-œdème et l'opinion d'experts.

Selon eux, il est d'une importance capitale de différencier l'angio-œdème histaminique de l'angio-œdème bradykinique compte tenu des nouvelles thérapies disponibles pour traiter l'angio-œdème bradykinique.

Ceux-ci sont d'avis qu'une avenue méritant d'être étudiée est le développement d'une analyse de laboratoire ou à réaliser au chevet du patient permettant de rapidement différencier l'angio-œdème bradykinique des autres formes d'angio-œdème [Moellman *et al.*, 2014].

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

Les plus récentes lignes directrices canadiennes ont été publiées en 2014 [Betschel *et al.*, 2014]. Il n'y a aucune mention d'un dosage de l'activité kininogénase dans le diagnostic de l'angio-œdème.

Aucun organisme ne recommande le dosage de l'activité kininogénase pour le diagnostic de l'angio-œdème héréditaire non dépendant du C1-inh.

9 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Dosage de l'activité kininogénase

La recommandation de l'INESSS

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

Précisions accompagnant la recommandation

- ✓ Les données probantes ont été jugées insuffisantes pour recommander l'introduction de l'analyse.
- ✓ Les données de validation locale sont absentes.

ANNEXE A : Description des types d'angio-oedèmes et traitements associés

ANGIO-ŒDÈME	DESCRIPTION	RÉSULTATS ANORMAUX	TRAITEMENTS*
AOH de type 1 [†]	Début des symptômes < 20 ans Maladie autosomique dominante dont 75 % ont une histoire familiale et	⚡ C4, ⚡ C1-Inh Ag, ⚡ C1-Inh fct., Gène <i>SERPING1</i> [‡]	C1-Inh de remplacement, antagoniste du récepteur de la bradykinine. Acide tranexamique et androgènes sont des avenues thérapeutiques en prophylaxie.
AOH de type 2 [†]	25 % sont issus d'une mutation <i>de novo</i>	⚡ C4, ⚡ C1-Inh fct., Gène <i>SERPING1</i> [‡]	
AOH-nC1-Inh	Plus commun chez les femmes Hormono-dépendant	Gène <i>F12</i> dans 25 % des cas [‡] . Les autres cas sont d'étiologie incertaine.	C1-Inh de remplacement, antagoniste du récepteur de la bradykinine en utilisation hors indication. De plus, acide tranexamique, progestatif et androgènes sont des avenues thérapeutiques en prophylaxie. En plus, cesser les traitements d'œstrogène.
Angio-œdème acquis	Début des symptômes > 40 ans Maladie sous-jacente fréquente (MGUS, désordre clonal des cellules B, désordre auto-immunitaire).	⚡ C4, ⚡ C1-Inh Ag, ⚡ C1-Inh fct., ⚡ C1q MGUS ou anti-C1-Inh	Agents antifibrinolytiques ± traitement de la cause sous-jacente. C1-Inh de remplacement, antagoniste du récepteur de la bradykinine en utilisation hors indication.
Angio-œdème médicamenteux	Causé par la prise d'iECA, d'inhibiteur de la dipeptidyl peptidase IV ou autres médicaments	-	Cesser la médication en cause. C1-Inh de remplacement et antagoniste du récepteur de la bradykinine ont été utilisés dans des cas récalcitrants
Angio-œdème allergique ou histaminique	Peut survenir à tout âge, associé à de l'urticaire.	Allergie : aliment, latex, médicament.	Corticostéroïdes, antihistaminiques et épinéphrine sont très efficaces.
Angio-œdème idiopathique	Diagnostiqué après l'exclusion des autres types; certains sont d'ordres histaminique, d'autres pas; absence d'allergie, d'AOH et de médication	-	Corticostéroïdes, antihistaminiques peuvent être efficaces. C1-Inh de remplacement et antagoniste du récepteur de la bradykinine ont été utilisés de manière anecdotique.

Source : Tableau inspiré de LoVerde *et al.*, 2017.

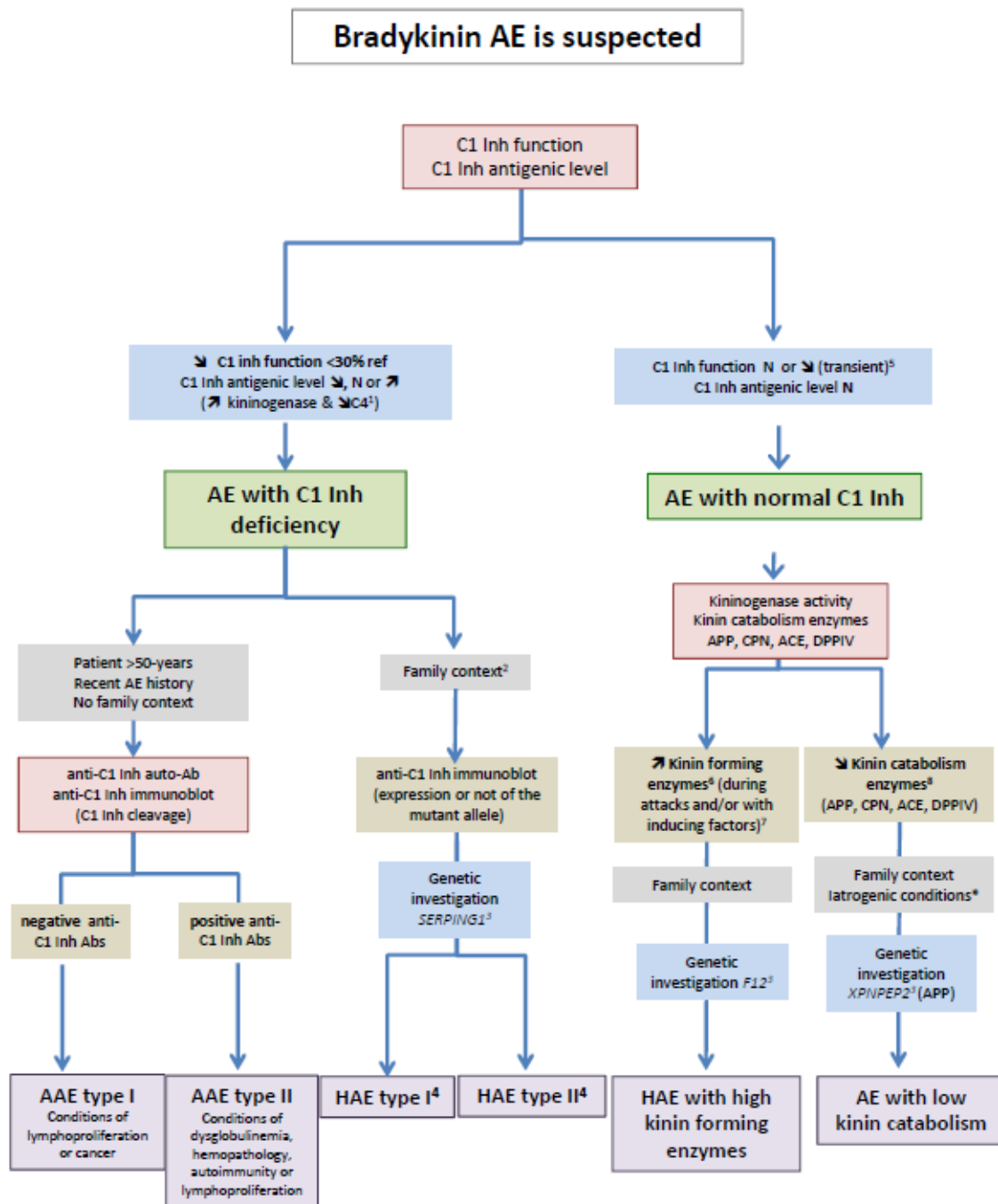
AOH : angio-œdème héréditaire; AOH-nC1-Inh : AOH dont le C1-Inh est normal; C1-Inh Ag : niveau d'antigène C1-Inh; C1-Inh fct. : Niveau d'activité du C1-Inh; *F12* : gène codant pour le facteur de coagulation XII; iECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; MGUS : gammopathie monoclonale d'implication indéterminée; *SERPING1* : gène codant pour le C1-Inhibiteur.

* Aucun inhibiteur de la kallikréine n'est approuvé au Canada alors ce traitement a été retiré du tableau.

[†] L'AOH de type 1 est caractérisé par une baisse du niveau de l'antigène C1-Inh alors que l'AOH de type 2 est caractérisé par une baisse de l'activité du C1-Inh.

[‡] Les gènes mentionnés présentent une mutation identifiable.

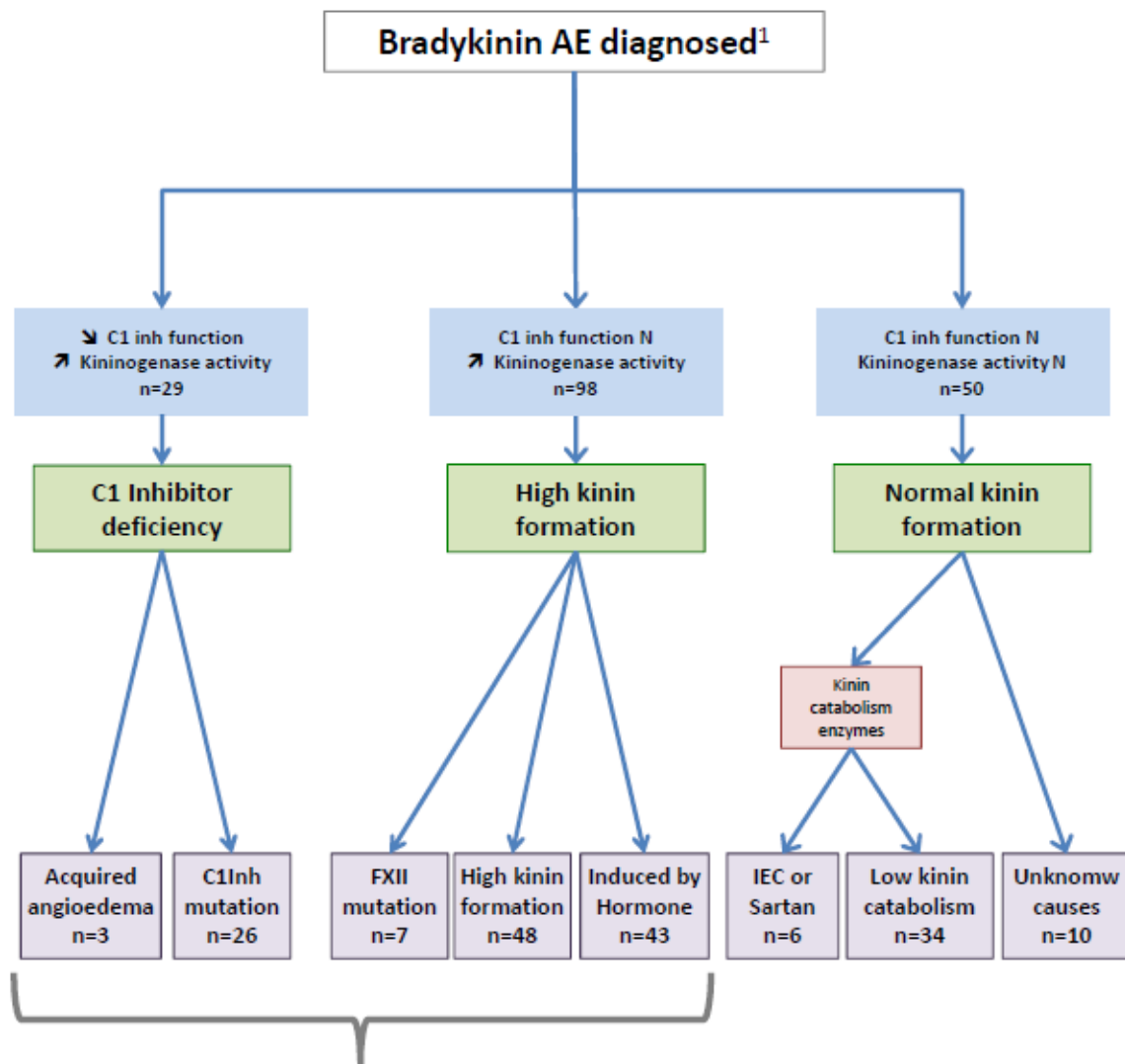
ANNEXE B : Algorithmes pour le diagnostic de l'angio-œdème bradykinique



* Œstro-progestative, ACEi, Sartan, Gliptin, 5α-reductase inhibitor

¹ Inconstantly
² Inco-mutation in 23% of cases
³ Family investigation of symptomatic individuals and asymptomatic as well (late diagnostic)
⁴ Severity risk is associated with a low kinin catabolism
⁵ In the context of a precipitating condition
⁶ Repeat investigation to establish control returning to normal out of the active disease
⁷ This assay is not modified when taking antifibrinolytic (remove >10 days prior to sampling)
⁸ When iatrogenic deficiency, control returning to normal after withdrawal of the inducing drug

References:
 BL Zuraw et al., J Allergy Clin Immunol 2013; F Defendi et al. PLoSOne 2013; F Defendi et al., Rev fr Laboratoires 2012; D Lang et al. Ann Allergy Asthma Immunol 2012; C Drouet et al., J Allergy Clin Immunol 2008; S Cichon et al., Am J Hum Genet 2006; QJ Duan et al., Am J Hum Genet 2005; A Adam et al., Lancet 2002; Dessart et al., Dermatology 2015.



C1 inhibitor function and
Kininogenase activity are helpful
for 72 % of bradykinin AE patients

¹Dessart et al. Dermatology 2015

RÉFÉRENCES

- Bernstein JA, Cremonesi P, Hoffmann TK, Hollingsworth J. Angioedema in the emergency department: A practical guide to differential diagnosis and management. *Int J Emerg Med* 2017;10(1):15.
- Betschel S, Badiou J, Binkley K, Hébert J, Kanani A, Keith P, et al. Canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014;10(1):50.
- Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: Consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy* 2014;69(5):602-16.
- Defendi F, Charignon D, Ghannam A, Baroso R, Csopaki F, Allegret-Cadet M, et al. Enzymatic assays for the diagnosis of bradykinin-dependent angioedema. *PLoS One* 2013;8(8):e70140.
- Dessart P, Defendi F, Humeau H, Nicolie B, Sarre ME, Charignon D, et al. Distinct conditions support a novel classification for bradykinin-mediated angio-oedema. *Dermatology* 2015;230(4):324-31.
- Giard C, Nicolie B, Drouet M, Lefebvre-Lacoeuille C, Le Sellin J, Bonneau JC, et al. Angio-oedema induced by oestrogen contraceptives is mediated by bradykinin and is frequently associated with urticaria. *Dermatology* 2012;225(1):62-9.
- LoVerde D, Files DC, Krishnaswamy G. Angioedema. *Crit Care Med* 2017;45(4):725-35.
- Moellman JJ, Bernstein JA, Lindsell C, Banerji A, Busse PJ, Camargo CA Jr, et al. A consensus parameter for the evaluation and management of angioedema in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2014;21(4):469-84.