

OCTOBRE 2017

AVIS

DOSAGE DES ANTICORPS ANTI-FACTEUR H

(RÉFÉRENCE - 2017.01.008)

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 DES ANTICORPS ANTI-FACTEUR H (RÉFÉRENCE - 2017.01.008)

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 Marc Lalancette (Interniste, hématologue et oncologue, CHU de Québec);
- D^r Paul Isenring (Néphrologue, CHU de Québec).

2 RÉSUMÉ

Le syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa) est un type de microangiopathie thrombotique (MAT) caractérisé par une anémie hémolytique, une thrombopénie et une insuffisance rénale. Une forme de SHUa caractérisée par le développement d'anticorps contre le facteur H du complément cause un dérèglement de la voie alterne du complément. Ainsi, l'identification d'anticorps anti-facteur H devrait permettre de déterminer la cause d'un SHUa chez certains patients, de choisir un traitement approprié, en l'occurrence l'immunosuppression, et d'évaluer l'efficacité de ce traitement.

La fréquence des anticorps anti-facteur H chez les patients atteints d'un SHUa varie de 4 % à 56 % dans la littérature. Une étude a rapporté que le SHUa associé à ces anticorps se manifeste plus tard au cours de l'enfance, en moyenne à huit ans comparativement à deux ans pour les autres formes de SHUa.

Quatre études ont montré que la concentration d'anticorps anti-facteur H était plus élevée en phase active d'un SHUa qu'en rémission. Une étude a associé un mauvais pronostic à une concentration élevée d'anticorps. Il a été rapporté qu'un niveau élevé d'anticorps à six mois suivant un épisode de SHUa était indicatif d'une récurrence. Toutefois, deux études n'ont pas permis d'observer de corrélation significative entre la concentration d'anticorps anti-facteur H et une progression clinique défavorable. Un suivi à long terme a montré que les anticorps anti-facteur H demeuraient détectables chez 88 % des patients, et ce, même en période de rémission. Des auteurs ont suggéré que les patients démontrant un niveau élevé d'anticorps devraient être soumis à un suivi étroit afin de repérer les risques de récurrence.

Quatre études ont démontré qu'il y avait une réduction significative de la concentration des anticorps anti-facteur H suivant un traitement de plasmathérapie (échanges plasmatiques ou infusion de plasma frais) seul ou combiné à un traitement d'immunosuppression bien que les anticorps demeuraient présents en rémission. Cette réduction était similaire chez les patients traités aux échanges plasmatiques ayant reçu une thérapie de maintien subséquente au cyclophosphamide ou au rituximab. Les patients atteints d'un SHUa associé aux anticorps anti-facteur H semblent démontrer une réponse favorable aux traitements d'échanges plasmatiques combinés à un traitement de maintien d'immunosuppression.

L'ajout de l'analyse permettant le dosage des anticorps anti-facteur H par ELISA pourrait générer des coûts d'environ 53 000 \$ pour le total des trois premières années. L'utilisation future de l'analyse devrait permettre d'orienter et de consolider la pratique clinique en termes de suivi thérapeutique, notamment concernant l'usage de l'écilizumab et des agents immunosuppresseurs.

Le groupe Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO, 2017), le groupe SHU International (2016), le groupe international sur le purpura thrombotique et thrombocytopénique (PTT) et MAT associées et la clinique Mayo (2016) recommandent la recherche d'anticorps contre le facteur H chez les patients soupçonnés d'un SHUa. Le KDIGO recommande le dosage des anticorps anti-facteur H afin de guider la thérapie anticellulaire (immunosuppresseurs). Le groupe SHU International recommande d'effectuer un dosage d'anticorps anti-facteur H chez tous les patients atteints d'un SHUa considérés pour une greffe rénale.

3 ANALYSE ET TECHNIQUE ÉVALUÉE

3.1 Nom et objectif de l'analyse

Le dosage des anticorps anti-facteur H par ELISA (de l'anglais *enzyme-linked immunosorbent assay*) a pour but d'en déterminer la concentration dans un échantillon de plasma.

Cette analyse s'inscrit dans une série de tests visant à identifier la cause d'un déficit acquis de régulation de l'activation du complément à l'origine d'un syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa). Un résultat positif au test ELISA devrait permettre de préciser le diagnostic du SHUa complément-dépendant, prédire l'évolution de la maladie et orienter le traitement.

3.2 Description de la méthode

Cette analyse repose sur la liaison d'un anticorps anti-facteur H présent dans l'échantillon sanguin du malade à l'antigène facteur H (disponible commercialement) préalablement fixé aux puits d'une microplaque. La présence d'anticorps anti-facteur H est ensuite détectée à l'aide d'un anticorps secondaire dirigé contre les immunoglobulines humaines (IgG, IgM et IgA) et couplé à la peroxydase. L'ajout d'un substrat de la peroxydase, l'orthophénylène diamine, résulte en une réaction enzymatique colorimétrique. Suite à l'ajout d'une solution d'arrêt, l'absorbance est mesurée par spectrophotométrie à une longueur d'onde de 492 nm. La valeur d'absorbance est proportionnelle à la quantité d'anticorps anti-facteur H présents dans l'échantillon et est déterminée à partir d'une courbe d'étalonnage établie à l'aide d'échantillons positifs de concentration connue.

3.3 Modalité d'administration du test selon le demandeur

Les prélèvements sanguins sur citrate de sodium¹ effectués dans un établissement du réseau ou hors Québec seront acheminés puis analysés au laboratoire d'hémostase du CHU Sainte-Justine.

Cette analyse peut faire l'objet d'une demande au moment du diagnostic, de même que lors du traitement et du suivi du patient. À cet effet, la fréquence du test suggérée par le demandeur² est :

- une fois par mois lors du traitement;
- une fois tous les trois mois en période de rémission (pendant deux ans);
- une fois tous les six mois par la suite.

Les résultats de cette analyse sont rarement traités en urgence. Le demandeur propose d'effectuer cette analyse mensuellement avec les informations cliniques et biologiques à l'appui et à la demande du directeur médical.

¹ Selon le demandeur, l'anticoagulant à utiliser est le citrate de sodium 3,2 % (0,109 M) standardisé afin d'obtenir un ratio citrate de sodium : sang total de 1 : 9. Source : Procédure opératoire normalisée PON-COAG-0083v2 (en vigueur le 1er mai 2017).

² Information transmise par M. Arnaud Bonnefoy, spécialiste clinique en biologie médicale, CHU Sainte-Justine (11 mai 2017).

3.4 Société ou concepteur

Protocole maison.

3.5 Homologation

L'analyse proposée n'est pas homologuée.

3.6 Valeur pondérée : 160,86

4 CONTEXTE

4.1 Patients ciblés

Les patients ciblés par l'analyse sont ceux qui présentent des manifestations cliniques ou para-cliniques de microangiopathie thrombotique (MAT) et une activité ADAMTS-13 (de l'anglais *ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 13*) supérieure à 10 %.

4.2 Description de la maladie visée

Le syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa) est un type de MAT caractérisé par une anémie hémolytique, une thrombopénie et une insuffisance rénale [Caprioli *et al.*, 2006]. On distingue le SHUa de la forme typique de SHU chez les enfants, une forme qui est causée par une infection à certaines souches d'*Escherichia coli* produisant la Shiga-toxine (STEC-HUS, de l'anglais *Shiga toxin Escherichia coli associated hemolytic uremic syndrome*) [Sellier-Leclerc *et al.*, 2007]. Il s'agit d'une maladie rare, constituant 10 % des SHU [Soudabeh *et al.*, 2014] et dont l'incidence annuelle est estimée à environ 0,5 à 2 par million [Goodship *et al.*, 2017; Kavanagh *et al.*, 2013]. Le SHUa peut survenir à tous les âges, de la période néonatale à l'âge adulte. Chez les enfants, 70 % ont un premier épisode de la maladie avant l'âge de deux ans [Sellier-Leclerc *et al.*, 2007].

Le SHUa dit primaire est associé à un dérèglement de la voie alterne d'activation du complément (figure 1) menant à un état procoagulant avec formation de microthrombi dans la vascularisation rénale. Dans la moitié des cas, ce sont des mutations des gènes régulateurs du complément, notamment le facteur H, le facteur I et MCP (de l'anglais, *membrane cofactor protein*) qui mènent au développement du SHUa [Soudabeh *et al.*, 2014]. Par ailleurs, chez plusieurs patients présentant une prédisposition génétique, une condition initiatrice est requise afin que le SHUa se manifeste (SHUa secondaire) dont la greffe d'un tissu allogénique, une grossesse, le développement de certaines infections, des conditions auto-immunes ou métaboliques et la prise de certains médicaments [Kavanagh *et al.*, 2013; Caprioli *et al.*, 2006]. La présence d'autoanticorps contre le facteur H est observée chez 5 % à 10 % des patients souffrant du SHUa [Karpman *et al.*, 2017]. Chez la majorité des patients, une insuffisance rénale terminale se développe dans les deux ans suivant la présentation [Goodship *et al.*, 2017].

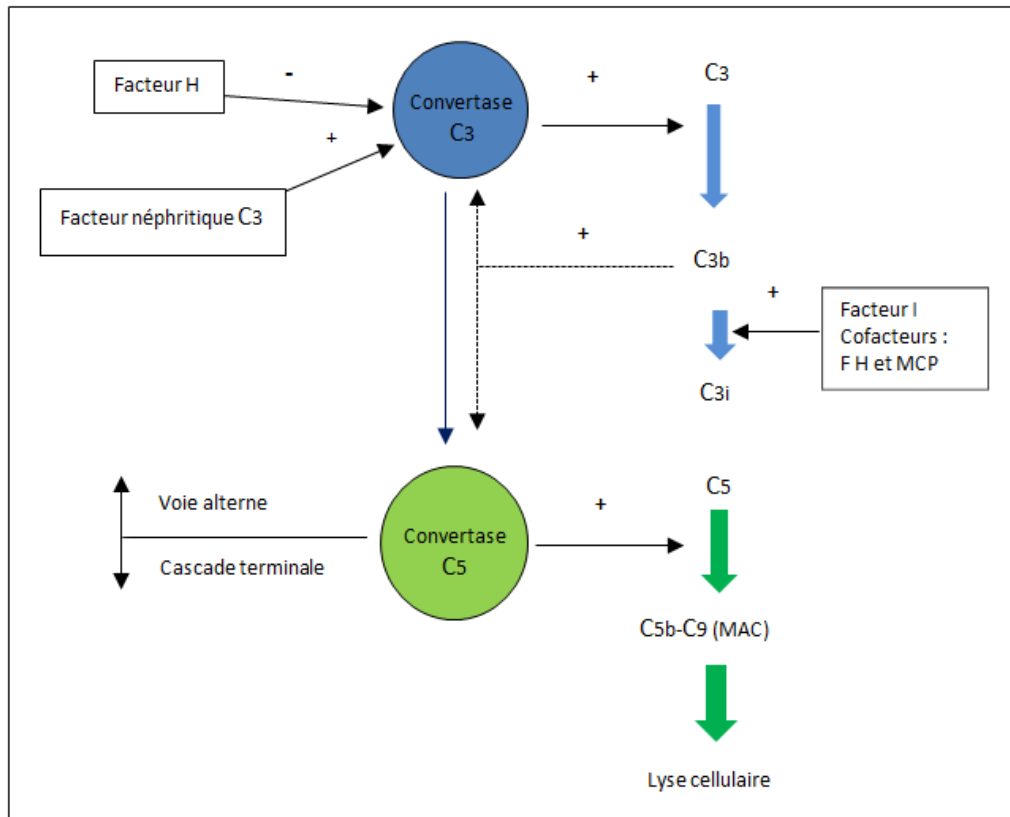


Figure 1 Voie alterne d'activation du complément

La convertase C3 clive le C3 en fragments C3a et C3b, ce dernier jouant un rôle d'amplification. Ce processus est régulé par le facteur H (qui inhibe la convertase C3) et par le facteur I (qui convertit le C3b en sa forme inactive et ralentit la cascade). Lorsqu'elle n'est pas inhibée, la convertase C3 permet la formation de la convertase C5 en liant davantage de C3b. La convertase C5 clive le C5 en C5a et C5b. La liaison du C5b aux protéines C6 à C9 forme le complexe d'attaque membranaire (MAC ou C5b-C9) qui induit la lyse cellulaire.

Source : adapté de [de Lorenzo *et al.*, 2014]

Abréviations : FH : facteur H; MAC : complexe d'attaque membranaire (de l'anglais, *membrane attack complex*); MCP : cofacteur membranaire (de l'anglais, *membrane cofactor protein*)

Le facteur H est une protéine impliquée dans la modulation de la voie alterne du complément. Cette protéine exerce son contrôle en se liant à la fraction C3b. Elle agit comme cofacteur au facteur I et prévient la formation des convertases C3 et C5. Ce contrôle prévient donc la formation du complexe d'attaque membranaire et la lyse cellulaire qui lui est associée [Noris et Remuzzi, 2015].

Chez la majorité des patients souffrant d'un SHUa qui possèdent des anticorps anti-facteur H, une thérapie plasmatique en phase aigüe accompagnée d'un traitement d'immunosuppression et une thérapie de maintien subséquente semblent suffisants [Sana *et al.*, 2014; Sinha *et al.*, 2014].

4.3 Nombre prévu d'analyses et de patients visés

Le demandeur prévoit traiter des demandes hors Québec et estime à 100 le nombre de tests effectués par année, et ce, pour les 3 prochaines années.

4.4 Brève description de la situation actuelle

Le diagnostic du SHUa se base principalement sur un profil clinique ou une biopsie tissulaire suggestive de MAT et s'appuie aussi sur l'exclusion d'un PTT³ ou d'un STEC-HUS. Une recherche de mutations des composantes du complément (facteur H, facteur I, CD46, facteur B, protéine C3, thrombomoduline et *complement factor H related 1 and 5* [CFHR1 à 5]) accompagnée d'une recherche d'anti-facteur H sont souvent demandées en présence d'un cas soupçonné de SHUa^{4 5}. Le demandeur effectue déjà l'analyse du dosage d'anticorps anti-facteur H. Au cours de la dernière année, le demandeur a effectué 126 analyses dont environ 20 % provenaient de l'extérieur du Québec⁶.

Le demandeur a fourni l'algorithme diagnostique de MAT du *Cincinnati Children's Hospital* (annexe A). Parmi les analyses suggérées, les suivantes sont inscrites dans le *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale 2016-2017* (ci-après nommé *Répertoire*) :

20997 : Complément facteur H (antigène)

20769 : Composantes du complément

20771 : Complément sérique total (CH50) (activité)

20776 : Complément C3 (antigène)

20777 : Complément C4 (antigène)

20850 : Complément facteur B (antigène)

20995 : Activation du complément (ELISA)

Les analyses moléculaires des composantes du complément sont envoyées hors réseau (tableau 1).

Comparable

Il existe une trousse commerciale CFH IgG ELISA Kit^{MC} (Abnova)⁷ pour le dosage des anticorps anti-facteur H. Toutefois, cette trousse n'est pas homologuée par Santé Canada et le demandeur n'aura pas recours à cette trousse.

³ Caractérisé par une activité ADAMTS-13 effondrée (analyse inscrite au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale 20107* : ADAMTS-13 – activité).

⁴ Information transmise par le D^r Marc Lalancette, interniste, hématologue et oncologue, CHU pavillon Hôtel-Dieu de Québec (29 mai 2017).

⁵ Information transmise par le D^r Paul Isenring, interniste et néphrologue, CHU pavillon Hôtel-Dieu de Québec (11 juin 2017).

⁶ Information transmise par M. Arnaud Bonnefoy, spécialiste clinique en biologie médicale, CHU Sainte-Justine (15 juin 2017).

⁷ antibodies-online.com. CFH IgG ELISA Kit [site Web], disponible à : <http://www.antibodies-online.com/kit/2683803/CFH+IgG+ELISA+Kit/> (consulté le 29 mai 2017).

4.5 Données médico-administratives

Le dosage des anticorps anti-facteur H n'est pas inscrit dans le *Répertoire*. Entre 2013 et 2016, 79 analyses ont été envoyées hors Québec, dont :

- 73 au Centre national de référence en microangiopathie thrombotique (CNR-MAT, Hôpital européen Georges Pompidou, Paris);
- 2 au *Cincinnati Children's Hospital Medical Center* (150,96 \$ et 681,98 \$);
- 2 au *University of Iowa Molecular Laboratory* (326 \$ et 336 \$);
- une au *Sick Kids Toronto* (4 000 \$);
- et une au *Universitäts Klinikum Heidelberg* (35 \$).

Tableau 1 Envois hors Québec des analyses du complément pour les années 2013-2014, 2014-2015 et 2015-2016

ANALYSE	2013 - 2014		2014 - 2015		2015 - 2016	
	NOMBRE	COÛT (\$)	NOMBRE	COÛT (\$)	NOMBRE	COÛT (\$)
Anti-facteur H	28	4 932	32	1 931	19	1 931
Dosage du sC5b-9	4	492	4	894	13	2 199
Analyse moléculaire du complément	6	19 400	10	29 384	8	30 508

Source : données du ministère de la Santé et des Services sociaux

Tableau 2 Volumétrie des analyses en lien avec le complément pour les années 2014-2015 et 2015-2016

ANALYSE	2014 - 2015		2015 - 2016	
	NOMBRE	COÛT (\$)	NOMBRE	COÛT (\$)
Facteur H (antigène)	35	2 240	34	2 142
Composantes du complément	364	30 491	929	65 030
Complément sérique total (CH50)	1 735	57 988	990	39 900
Complément C3 (antigène)	40 832	191 895	41 126	193 292
Complément C4 (antigène)	40 776	193 454	41 796	196 441
Complément facteur B (antigène)	2	216	6	636
Activation du complément (ELISA)	5 943	95 088	6 596	104 876

Source : données du ministère de la Santé et des Services sociaux

4.6 Brève description des avantages allégués de l'analyse proposée

Selon le demandeur, l'analyse proposée devrait permettre le diagnostic du SHUa associé à la production d'anticorps contre le facteur H. Elle s'inscrit dans une série de tests visant à préciser un diagnostic de SHUa (activité fonctionnelle du complément CH50, complexe C5b-9 soluble, protéine C3, protéine C4, facteur H et facteur I).

Le dosage de ces anticorps devrait également permettre d'évaluer l'efficacité du traitement ou de le réorienter au besoin.

4.7 Assurance qualité

Le laboratoire demandeur prévoit l'envoi de deux échantillons (un échantillon pathologique et un échantillon normal) une à deux fois par année au Centre national de référence en microangiopathie thrombotique (CNR-MAT) pour validation.

5 DONNÉES PROBANTES

5.1 Valeur diagnostique

Des anticorps anti-facteur H sont présents dans une sous-population de patients atteints d'un SHUa.

Dix études rapportant la fréquence des anticorps anti-facteur H ont été repérées dans la littérature et sont résumées au tableau 3 (critères d'inclusion à l'annexe B) [Song *et al.*, 2017; Sinha *et al.*, 2014; Fremeaux-Bacchi *et al.*, 2013; Hofer *et al.*, 2013; Foltyn Zadura *et al.*, 2012; Geerdink *et al.*, 2012; Moore *et al.*, 2010; Noris *et al.*, 2010; Abarrategui-Garrido *et al.*, 2009; Jozsi *et al.*, 2008]. La fréquence d'anticorps anti-facteur H varie de 4,6 % à 56,1 % entre les différentes cohortes étudiées et semble plus fréquente dans la population pédiatrique. Une forte corrélation a été démontrée entre la délétion homozygote des gènes des protéines du complément liées au facteur H 1 et 3 (de l'anglais *complement factor H related 1 and 3*; *CFHR1* et *CFHR3*) et la présence d'anti-facteur H (64 % à 90 % des patients avec des anticorps anti-facteur H ont une délétion du gène *CFHR1* et/ou 3) [Song *et al.*, 2017; Sinha *et al.*, 2014; Hofer *et al.*, 2013; Moore *et al.*, 2010; Noris *et al.*, 2010; Abarrategui-Garrido *et al.*, 2009; Jozsi *et al.*, 2008]. Deux études ont rapporté la présence d'anticorps anti-facteur H parmi des sujets sains à une fréquence de 5 % dans l'une et 1 % dans l'autre [Foltyn Zadura *et al.*, 2012; Moore *et al.*, 2010]. De plus, Sinha et ses collaborateurs [2014] ont observé la présence d'anticorps anti-facteur H chez 4 de 17 frères ou sœurs asymptomatiques. Hofer et ses collègues [2013] ont remarqué que le SHUa associé aux anticorps anti-facteur H se manifestait plus tard au cours de l'enfance (à 7,9 ans $\pm$ 3,4 ans) comparativement aux autres SHUa (2,2 ans [écart interquartile (EIQ) : 1,0 à 5,7]; $p < 0,001$). L'identification d'anticorps anti-facteur H permet de déterminer la cause de la pathologie dans une sous-population de patients atteints du SHUa et d'amener une précision diagnostique.

Tableau 3 Fréquence des anticorps anti-facteur H dans le SHUa

ÉTUDE	GROUPE (n)	ANTI-FACTEUR H n (%)	ÂGE DE LA COHORTE (ans) (âge des patients avec anti-facteur H)
Jozsi <i>et al.</i> , 2008	Patients (147)	16 (10,9)	< 18
	Sujets sains (100)	0 (0)	n.d.
Abarrategui-Garrido <i>et al.</i> , 2009	Patients (151)	7 (4,6)	(< 9)
	Témoins* (230)	n.d.	enfants et adultes
Moore <i>et al.</i> , 2010	Patients (142)	13 (9,2)	(1 à 11)
	Sujets sains (100)	1 (1)	≥ 18
Noris <i>et al.</i> , 2010	Patients (149)	10 (6,7)	< 18 (n = 6) ≥ 18 (n = 2)
	SHUa secondaires (47)	0 (0)	appariés aux patients pour l'âge et le sexe
Foltyn Zadura <i>et al.</i> , 2012	Patients (103)	12 (11,7) [†]	n.d.
	Sujets sains (20)	1 (5)	appariés aux patients pour l'âge et le sexe
Geerdink <i>et al.</i> , 2012	Patients (45)	6 (13,3)	< 18 (< 7)
Hofer <i>et al.</i> , 2013	Patients (100)	25 (25) [‡]	< 18 (7,9 ± 3,4)
	Sujets sains (42)	0 (0)	≥ 18
Fremaux-Bacchi <i>et al.</i> , 2013	Patients (214)	10 (11)	< 16
		4 (3,2)	≥ 16
Sinha <i>et al.</i> , 2014	Patients (246)	138 [§] (56,1)	< 18 (8,4 ± 4,1)
	Sujets sains (84)	0	n.d.
Song <i>et al.</i> , 2017	Patients (156)	33/156 (21,1)	< 18 (7,9 ± 3,2)

Abréviations : n.d. : non disponible; SHUa : syndrome hémolytique et urémique atypique.

* Formé de 68 sujets sains adultes, 37 enfants avant une chirurgie post-traumatique et 125 sujets sains appariés aux patients en âge.

[†] Fréquence d'anti-facteur H entre les patients et les sujets sains (p < 0,01).

[‡] Fréquence d'anti-facteur H entre les patients et les sujets sains (p < 0,001).

[§] Dont 87,7 % étaient âgés de plus de 5 ans.

5.2 Valeur pronostique

Quatre études présentant un suivi de patients atteints d'un SHUa avec des anticorps anti-facteur H ont été repérées dans la littérature [Song *et al.*, 2017; Khandelwal *et al.*, 2015; Sinha *et al.*, 2014; Dragon-Durey *et al.*, 2010].

Progression vers un pronostic défavorable chez les patients atteints du SHUa avec anti-facteur H

Sinha et ses collaborateurs [2014] ont évalué les caractéristiques cliniques et la progression du SHUa chez 138 patients pédiatriques. De ceux-ci, des données cliniques jusqu'à 3 mois étaient disponibles pour 122 patients. La concentration moyenne d'anticorps au moment du diagnostic des patients qui progressaient défavorablement à 3 mois (insuffisance rénale terminale, décès) était de $16\,156,4 \text{ UA}^8/\text{ml} \pm 6\,433,6 \text{ UA}/\text{ml}$ comparativement à $3\,977,2 \text{ UA}/\text{ml} \pm 428,6 \text{ UA}/\text{ml}$ ($p = 0,01$) chez les patients qui progressaient favorablement (tableau 4). En analyse multivariée, les auteurs ont montré qu'une concentration d'anticorps anti-facteur H supérieure ou égale à $8\,000 \text{ UA}/\text{ml}$ au diagnostic était associée à une issue défavorable à 3 mois (rapport de cotes (RC) : 6,92 [IC95 % : 2,07 à 23,14]; $p = 0,002$). Une concentration supérieure ou égale à $8\,000 \text{ UA}/\text{ml}$ au diagnostic était également associée à une issue défavorable à long terme (rapport des risques instantanés (RRI) : 2,36 [1,27 à 4,41]; $p = 0,007$). Selon ces auteurs, une concentration d'anti-facteur H supérieure à $8\,000 \text{ UA}/\text{ml}$ serait associée à un mauvais pronostic.

Tableau 4 Progression du SHUa chez les patients avec anti-facteur H (n = 122)

FONCTIONS RÉNALES	ISSUE CLINIQUE n (%)	
	À 3 MOIS	À LONG TERME
Insuffisance rénale de stade 1 [*]		
▪ analyse d'urine normale	10 (8,2)	13 (10,7)
▪ hypertension de stade 2, hématurie ou protéinurie $\geq 2+$	52 (42,6)	58 (47,5)
Insuffisance rénale de stade 2 ou 3 [†]	24 (19,7)	10 (8,2)
Insuffisance rénale terminale ou décès (issue défavorable) [‡]	36 (29,5)	41 (33,6)

Source : Sinha *et al.*, 2014.

^{*} Taux estimé de filtration glomérulaire $\geq 90 \text{ ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$

[†] Taux estimé de filtration glomérulaire de 30 à $89 \text{ ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$

[‡] Taux estimé de filtration glomérulaire $< 30 \text{ ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$

Song et ses collègues [2017] ont évalué la progression du SHUa associé à la présence d'anticorps anti-facteur H chez 33 patients pédiatriques. La période moyenne de suivi des patients était de 12 mois (1 à 36 mois). La concentration d'anticorps anti-facteur H était significativement plus élevée chez les patients en phase aigüe que lors de la

⁸ UA : unités arbitraires.

période de rémission⁹ (671,37 UA/ml $\pm$ 213,04 UA/ml contre 375,41 UA/ml $\pm$ 295,30 UA/ml; p = 0,039) à l'exception d'un patient dont la concentration était plus élevée lors de la rémission. Quinze patients ont atteint une rémission complète, 12 une rémission partielle, 4 ont connu un échec au traitement et 14 ont pu être sevrés de la dialyse. Aucune corrélation entre les données cliniques et l'issue des patients n'a été observée en utilisant une analyse univariée de régression Cox pour la survie. L'issue défavorable chez les patients de l'étude a été définie par un décès, une insuffisance rénale terminale, une insuffisance rénale chronique, un doublement de la créatinine sérique, un échec de traitement ou une récurrence.

Risque de récurrence chez les patients atteints d'un SHUa avec anticorps anti-facteur H

Khandelwal et ses collègues [2015] ont étudié une cohorte de 45 patients atteints d'un SHUa associé aux anticorps anti-facteur H traités avec une combinaison d'échanges plasmatiques et d'immunosuppression sur une période de plus d'un an¹⁰. Les auteurs ont observé que les patients avec une récurrence présentaient une concentration plus élevée à six et neuf mois (p = 0,03 et p < 0,001 respectivement). De plus, la concentration médiane d'anticorps anti-facteur H au moment d'une récurrence était de 2 383,7 UA/ml (EIQ : 1 601,1 à 6 955,4) comparativement à 470,0 UA/ml (EIQ : 273,6 à 613,2; p = 0,03) suivant la plasmaphérese. Une analyse de courbe ROC a montré qu'une concentration d'anticorps anti-facteur H supérieure ou égale à 1 300 UA/ml au 6^e mois du suivi était indicative d'une récurrence (aire sous la courbe de 0,70, sensibilité de 80 % et spécificité de 76,2 %). L'étude de Sinha et ses collaborateurs [2014], décrite en début de section, a montré que le niveau d'anticorps anti-facteur H diminuait en rémission (de 5 411,3 UA/ml $\pm$ 1 388,1 UA/ml à 844,3 UA/ml $\pm$ 215,4 UA/ml; p = 0,0008) et augmentait lors d'une récurrence (3 313,3 UA/ml $\pm$ 817,5 UA/ml; p = 0,006). Les auteurs de ces deux études ont suggéré que les patients démontrant une concentration élevée d'anticorps anti-facteur H devraient être soumis à un suivi étroit.

L'équipe de Dragon-Durey et ses collaborateurs [2010] a décrit les caractéristiques cliniques et la progression de la maladie chez une cohorte de 45 patients¹¹ atteints d'un SHUa associé aux anticorps anti-facteur H. Le suivi à long terme (moyenne de 39 mois, de 1 à 168 mois) a montré que les anticorps anti-facteur H demeuraient détectables chez 88 % des patients et ce, même en période de rémission. Les auteurs ont observé une récurrence chez 58 % des patients. Une progression vers une insuffisance rénale chronique¹², terminale ou un décès a été constatée chez 39 %, 27 % et 9 % des patients respectivement. Aucune corrélation significative entre le niveau d'anticorps anti-facteur H et les complications rénales ou la récurrence a été observée. La concentration moyenne était de 13 470 UA/ml chez les patients avec des complications rénales ou une récurrence comparativement à 8 940 UA/ml chez les patients sans récurrence (p = 0,4). Selon les auteurs, l'activation de la voie alterne du complément serait un

⁹ La rémission complète a été définie par une normalisation des paramètres hématologiques (hémoglobine > 100 g/l, numération plaquettaire > 150 x 10⁹ /l et lactate déshydrogénase < 450 U/l) et des fonctions rénales (taux estimé de filtration glomérulaire > 80 ml/min/1,73 m² et absence de protéinurie).

¹⁰ L'âge médian de la cohorte était de 8 ans.

¹¹ La cohorte était formée de 38 enfants (âge médian de 9 ans) et 7 adultes (âge médian de 41 ans).

¹² L'insuffisance rénale chronique a été définie par une diminution de la clairance de la créatinine calculée par la méthode de Schwartz ou de la MDRD (de l'anglais *modification of diet in renal disease*) ou par une concentration de créatinine supérieure à la normale pour l'âge.

facteur de mauvais pronostic pour la récurrence et la survie rénale. L'identification d'anticorps anti-facteur H pourrait aider à repérer les patients à risque élevé d'une issue défavorable.

5.3 Valeur thérapeutique

Quatre études repérées dans la littérature ont présentées des données de traitements chez les patients atteints d'un SHUa associé aux anticorps anti-facteur H [Song *et al.*, 2017; Khandelwal *et al.*, 2015; Sinha *et al.*, 2014; Hofer *et al.*, 2013].

L'étude de Hofer et ses collaborateurs [2013] portait sur une cohorte pédiatrique de 116 patients atteints d'un SHUa dont 26 étaient séropositifs pour les anticorps anti-facteur H. De ces patients, 14 ont reçu des échanges plasmatiques, 12 des perfusions de plasma, 18 des transfusions d'érythrocytes et 5 des transfusions de plaquettes. Les auteurs ont remarqué que la concentration d'anticorps anti-facteur H en phase aigüe ou lors d'une récurrence était plus élevée qu'en période de rémission. Douze échantillons prélevés au moment du diagnostic ou lors d'une récurrence montraient un niveau d'anticorps anti-facteur H significativement plus élevé que les 13 échantillons prélevés en période de rémission ($1\,342\text{ UA/ml} \pm 1\,458\text{ UA/ml}$ comparativement à $405\text{ UA/ml} \pm 116\text{ UA/ml}$; $p = 0,03$). Par ailleurs, chez les cinq patients pour lesquels un suivi de la concentration était disponible, les concentrations les plus élevées étaient toujours associées à l'apparition de la maladie ou à une récurrence.

Un pourcentage plus élevé de patients séropositifs pour les anticorps anti-facteur H ont reçu une plasmathérapie, notamment des échanges plasmatiques (74 % comparativement à 35 %; $p = 0,004$). Les auteurs ont suggéré d'effectuer un suivi du niveau d'anticorps anti-facteur H chez les patients séropositifs afin d'identifier la récurrence le plus tôt possible.

Sinha et ses collègues [2014] ont observé que la plasmathérapie seule ou accompagnée d'une perfusion d'immunoglobulines contribuaient à réduire la concentration d'anticorps anti-facteur H de $75,9\% \pm 35,0\%$ et de $76,1\% \pm 35,1\%$ respectivement. La concentration moyenne d'anticorps anti-facteur H mesurée chez 54 patients suivant une période médiane de 32 jours (EIQ : 11 à 84) d'échanges plasmatiques était significativement plus basse que la concentration à l'apparition de la maladie ($4\,807,6\text{ UA/ml} \pm 617,2\text{ UA/ml}$ contre $888,1\text{ UA/ml} \pm 146,2\text{ UA/ml}$; $p < 0,0001$).

Suivant des traitements de transfusions d'immunoglobulines accompagnés d'échanges plasmatiques ($n = 21$), il y avait une réduction significative de la concentration d'autoanticorps ($15\,987,6\text{ UA/ml} \pm 9\,251,2\text{ UA/ml}$ contre $1\,031,4\text{ UA/ml} \pm 242,5\text{ UA/ml}$; $p < 0,0001$) à une période médiane de 15 jours (EIQ : 9 à 28) de traitement. La majorité des patients de chacun des groupes recevaient également un traitement d'immunosuppression. Il est à noter que la concentration d'anticorps anti-facteur H demeurait supérieure à la valeur normale même en rémission. Les auteurs ont suggéré que leurs données prêtaient foi aux recommandations des experts concernant l'utilité des échanges plasmatiques pour réduire le niveau des anticorps anti-facteur H. Ils ont aussi affirmé que des études prospectives étaient nécessaires afin d'évaluer l'efficacité des traitements à normaliser les fonctions rénales et à prévenir les récurrences.

Song et ses collaborateurs [2017] ont étudié une cohorte de 31 patients qui possédaient des anticorps anti-facteur H traités pour un SHUa. Parmi ces patients, 3 ont reçu seulement du plasma frais, 7 des échanges plasmatiques seulement et 21 des perfusions de plasma ou des échanges plasmatiques combinés à un traitement d'immunosuppression. La majorité des patients répondaient bien à la combinaison d'échanges plasmatiques et de traitement d'immunosuppression avec un taux de rémission de 87 %. L'issue clinique des patients n'étaient pas significativement différente entre les différents groupes de traitements (rémission complète ou partielle $p = 1$; échec de traitement $p = 1$; cessation de la dialyse $p = 0,08$). Malgré une diminution significative de la concentration des anticorps anti-facteur H suivant le traitement, la concentration demeurait tout de même élevée en rémission. Les auteurs ont conclu que les patients atteints d'un SHUa associé aux anticorps anti-facteur H répondaient bien aux échanges plasmatiques combinés à un traitement d'immunosuppression.

Khandelwal et ses collègues [2015] ont analysé la concentration d'anticorps anti-facteur H chez 45 patients atteints d'un SHUa ayant reçu des échanges plasmatiques combinés à un traitement d'immunosuppression. Le traitement initial des patients était des échanges plasmatiques (60 ml/kg) sur une base journalière jusqu'à la rémission des paramètres hématologiques. La fréquence des traitements était ensuite diminuée à un traitement aux deux jours pour une période de deux semaines et deux fois par semaine pour une période de trois semaines. Un traitement d'immunosuppression à la prednisolone¹³ était initié au moment de la confirmation de la présence d'anticorps anti-facteur H. Les traitements au cyclophosphamide¹⁴ ou au rituximab¹⁵ ont débuté à la fin des échanges plasmatiques. Le mycophénolate mofétil¹⁶ ou l'azathioprine¹⁷ a servi de thérapie de maintien à deux ou trois mois suivant le début du traitement des patients. Suivant un nombre médian de 9 séances d'échanges plasmatiques, la concentration d'anticorps anti-facteur H diminuait de 87,1 % ($p < 0,0001$). La concentration médiane d'anticorps anti-facteur H, initialement de 2 266,0 UA/ml (EIQ : 1 257,1 à 6 520,1), a diminué à 515,5 UA/ml (EIQ : 348,2 à 986,6), 287,7 UA/ml (EIQ : 189,9 à 527,7) et 482,7 UA/ml (EIQ : 189,9 à 627,3) suivant 3, 5 et 7 séances d'échanges plasmatiques respectivement. Les auteurs ont attribué la diminution rapide de la concentration d'anticorps anti-facteur H aux échanges plasmatiques puisque la prednisolone était initiée suivant la troisième, cinquième ou septième séance d'échanges plasmatiques. Les auteurs ont constaté que la concentration d'anticorps anti-facteur H diminuait suivant le traitement d'échanges plasmatiques et que la réduction des autoanticorps était similaire chez les patients traités avec le cyclophosphamide et le rituximab.

¹³ À une dose de 1 mg/kg/jour pour 4 semaines et ensuite aux 2 jours pour 4 semaines.

¹⁴ À une dose de 500 mg/m² à toutes les 3 semaines pour un total de 5 doses.

¹⁵ À une dose de 375 mg/m² une fois par semaine pour 2 semaines.

¹⁶ À une dose de 750 mg/m²/jour.

¹⁷ À une dose de 1 à 2 mg/kg/jour.

5.4 Validité analytique

Aucune étude rapportant l'utilisation du protocole proposé par le demandeur n'a été repérée dans la littérature. Une des particularités de ce protocole est l'utilisation des anti-immunoglobulines humaines reconnaissant à la fois les IgG, les IgM et les IgA.

La méthode couramment utilisée pour mesurer la concentration d'anticorps anti-facteur H sérique est l'ELISA quantitatif du CNR-MAT à l'Hôpital européen Georges-Pompidou (Paris). Cette méthode standardisée est d'ailleurs celle préconisée par le groupe de travail européen sur la génétique du complément et les maladies rénales (de l'anglais *European Working Group on Complement Genetics and Renal Disease*, ECGRD) qui regroupe sept laboratoires possédant une expertise dans l'analyse d'autoanticorps de facteurs du complément [Watson *et al.*, 2014] et le groupe SHU International (Loirat *et al.*, 2016).

5.5 Données fournies par le demandeur

Les données de validation fournies par le demandeur sont présentées à l'annexe C.

6 IMPACTS BUDGÉTAIRES

L'analyse d'impact budgétaire considère les coûts liés à l'ajout au *Répertoire* de l'analyse permettant le dosage des anticorps anti-facteur H par ELISA. Cette analyse cible les patients avec des manifestations cliniques de microangiopathie thrombotique (MAT) et présentant une activité ADAMTS-13 supérieure à 10 %. 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 :

- Selon des informations reçues de la part du demandeur, le dosage des anticorps anti-facteur H est récemment réalisé dans son laboratoire et 102 analyses ont été effectuées en 2015 pour le Québec.
- En 2015-2016, 19 analyses ont fait l'objet d'envoi hors Québec pour un coût moyen de 102 \$. Le rapatriement de ces analyses est prévu dès la première année.
- Ainsi, il est estimé que 121 analyses seraient effectuées pour chacune des trois prochaines années.
- Ces analyses représenteraient 100 % des analyses prévues pour les patients du système de santé public québécois.
- La valeur pondérée proposée par le demandeur est de 160,86.

Tableau 5 Coûts liés à l'introduction au *Répertoire* de l'analyse permettant le dosage des anticorps anti-facteur H par ELISA

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Scénario de base : sans l'ajout de l'analyse de dosage des anticorps anti-facteur H au <i>Répertoire</i>				
Analyses hors Québec	19	19	19	57
Coûts	1 931 \$	1 931 \$	1 931 \$	5 793 \$
Nouveau scénario : avec l'ajout de l'analyse de dosage des anticorps anti-facteur H au <i>Répertoire</i>				
Analyses par CHUSJ	121	121	121	363
Coûts	19 464 \$	19 464 \$	19 464 \$	58 392 \$
Impact net	17 533 \$	17 533 \$	17 533 \$	52 599 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			51 634 \$
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés			69 970 \$

Ainsi, l'ajout de l'analyse permettant le dosage des anticorps anti-facteur H par ELISA pourrait générer des coûts d'environ 53 000 \$ pour le total des trois premières années. Par ailleurs, bien que cette analyse puisse influencer le suivi thérapeutique des patients, la thérapie demeure très individualisée et il n'existe pas d'algorithme clair actuellement concernant l'ajustement de celle-ci en fonction des résultats de l'analyse proposée par le demandeur. L'utilisation future de l'analyse pourrait permettre d'orienter et de consolider la pratique clinique en termes de suivi thérapeutique, notamment concernant l'usage de l'éculizumab et des agents immunosuppresseurs.

7 ENJEUX ORGANISATIONNELS, ÉTHIQUES, SOCIAUX ET JURIDIQUES

L'investigation d'une anomalie d'activation de la voie alterne du complément, à l'exception de la mesure de la concentration en C3 et C4, nécessite un processus en plusieurs étapes réalisé dans un laboratoire spécialisé [Prohaszka *et al.*, 2016; Grumach et Kirschfink, 2014; Alba-Dominguez *et al.*, 2012; Loirat et Fremeaux-Bacchi, 2011]. Un tel processus devrait inclure des essais fonctionnels, la quantification des protéines et l'analyse des autoanticorps [Alba-Dominguez *et al.*, 2012].

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

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)

Un groupe d'experts sur le SHUa et la GC3 a émis les recommandations suivantes concernant le dosage des anticorps anti-facteur H [Goodship *et al.*, 2017] :

- Exclure un diagnostic de PTT et de SHUa causé par la Shiga-toxine produite par *Escherichia coli* dans un premier temps.
- Un résultat positif devrait être confirmé sur un second échantillon prélevé au moins quatre semaines plus tard.
- Un dosage d'anticorps anti-facteur H devrait être effectué avant une greffe rénale.
- Chez les patients pédiatriques, le dosage devrait être effectué au moment du diagnostic et, si positif, au jour 7, 14, 28, aux mois et à 1 an.

- Le traitement du SHUa associé aux anticorps anti-facteur H implique l'utilisation d'un traitement anticellulaire et est guidé par la concentration des anticorps (algorithme de traitement, voir annexe D).

SHU International

Le groupe SHU International [Loirat *et al.*, 2016] a formulé les recommandations suivantes concernant le dosage des anticorps anti-facteur H (algorithme de traitement, voir annexe E):

- Effectuer un dosage d'anticorps contre le facteur H sur un échantillon de plasma prélevé avant la plasmathérapie chez tous les patients suspectés de présenter un SHUa. Ce test du complément est le seul qui doit être traité en urgence lors de la phase aigüe puisqu'il peut orienter la thérapie.
- La méthode de dosage recommandée est la méthode standardisée décrite par Watson et ses collaborateurs [2014].
- Un dépistage génétique¹⁸ est également recommandé chez tous les patients même suite à un résultat positif pour les anticorps anti-facteur H. La prise en charge du patient devrait être réalisée par une approche de cas par cas en se basant sur la concentration d'anticorps anti-facteur H et la conséquence fonctionnelle de la mutation trouvée.
- Le dosage d'anticorps anti-facteur H est suggérée chez les patients considérés pour une greffe de rein en raison du risque de récurrence élevé chez ceux-ci.

Groupe de travail international sur le PTT et MAT associées

Ce groupe de travail international a élaboré un document [Scully *et al.*, 2017] afin de standardiser la terminologie du PTT et autres MAT et d'émettre des recommandations liées à ces pathologies. Il a été endossé par le EHA-SWG (de l'anglais *European Hematology Association Scientific Working Group platelet group*).

Le groupe suggère la recherche d'anticorps anti-facteur H et de mutations sur les gènes du complément (i.e. facteur H, facteur I, CFHR, CD46, fraction C3 et facteur B).

Le groupe de travail suggère un traitement d'immunosuppression pour le SHUa associé aux anticorps anti-facteur H.

Position de la clinique Mayo sur les MAT médiées par le complément

En présence d'un cas soupçonné de MAT complément-dépendante, le groupe recommande une série d'analyses visant à identifier la cause du défaut de l'activité du complément. Le groupe recommande ainsi le dosage d'anticorps anti-facteur H accompagné de tests fonctionnels du complément comme l'essai hémolytique CH50 et l'essai hémolytique de la voie alterne du complément AH50¹⁹ [Go *et al.*, 2016].

Le traitement recommandé pour une MAT associée aux anticorps anti-facteur H par ce groupe est une combinaison de plasmathérapie et de prednisone.

¹⁸ Recherche de mutations sur les gènes CFH (facteur du complément H), CFI (facteur du complément I), MCP (protéine cofacteur membranaire), C3 (composante du complément C3), CFB (facteur du complément B), THBD (thrombomoduline) et DGKE (kinase diacylglycérol epsilon).

¹⁹ Accompagné d'analyses des composantes C3, C4, C4d, du complexe du complément terminal soluble C5b-9, des facteurs B, Bb, du facteur H et du facteur I.

9 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Dosage des anticorps anti-facteur H

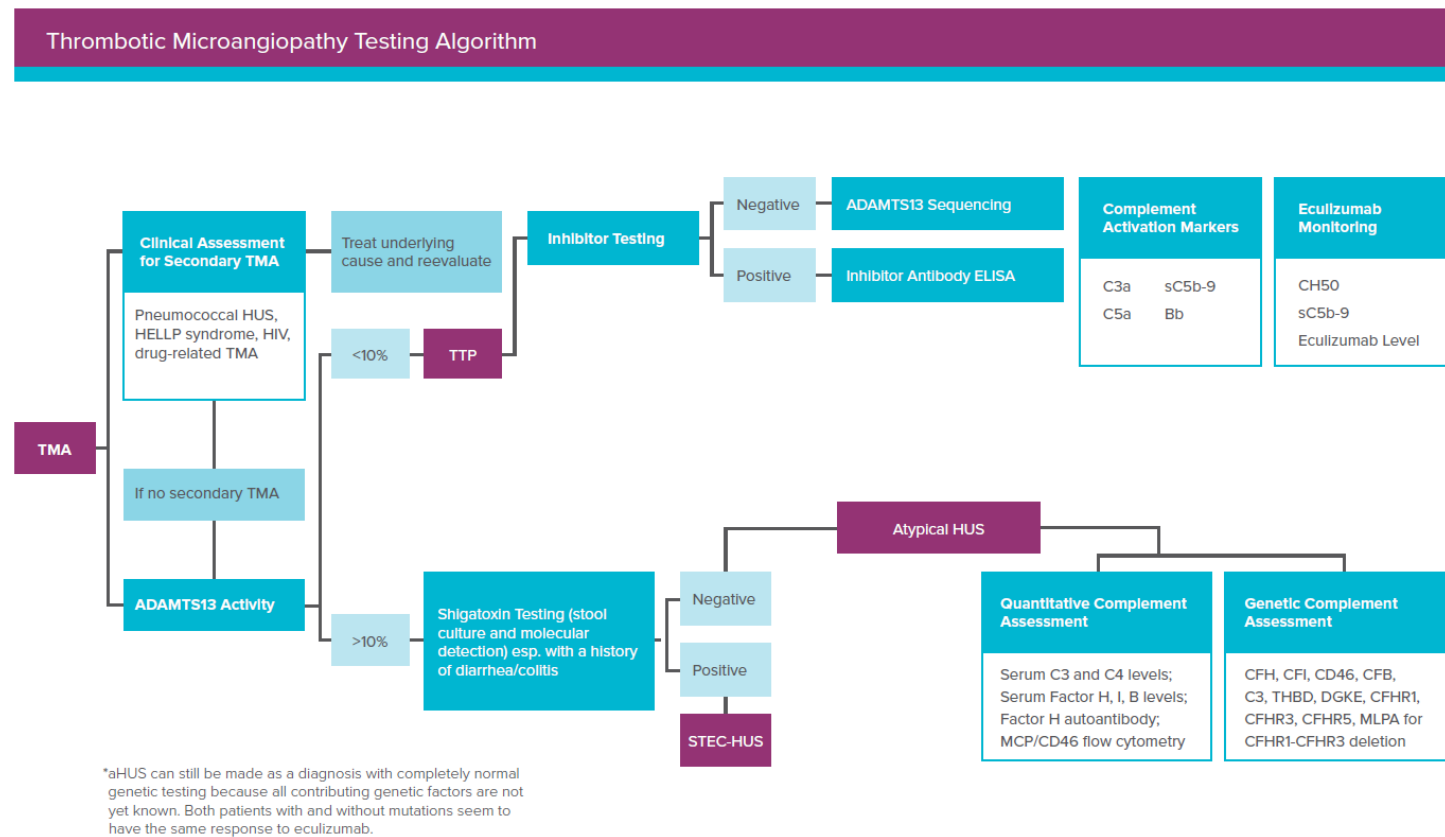
La recommandation de l'INESSS

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

Précisions accompagnant la recommandation

- ✓ La pertinence clinique de l'analyse est reconnue car :
 - elle correspond à un besoin clinique non comblé (confirmation diagnostique du SHU atypique);
 - elle a un impact potentiel sur la prescription d'éculizumab.
- ✓ Le temps réponse proposé de 4 semaines est acceptable pour les patients en attente d'une greffe rénale. Celui-ci devrait être inférieur à 2 semaines pour les cas de microangiopathies thrombotiques aiguës.
- ✓ L'introduction devrait être conditionnelle à la présentation d'un plan de validation locale et l'obtention des données qui démontrent la maîtrise de l'analyse par le laboratoire demandeur.

ANNEXE A : Algorithmes diagnostiques pour les microangiopathies thrombotiques du Cincinnati Children's hospital



Source : Service de diagnostic des microangiopathies thrombotiques de l'Hôpital Cincinnati Children's

ANNEXE B : Critères d'inclusion des études présentées

ÉTUDE	PATIENTS (n)	CRITÈRES D'INCLUSION
Jozsi <i>et al.</i> , 2008	147	Cohorte avec un diagnostic clinique de SHUa.
Abarrategui-Garrido <i>et al.</i> , 2009	151	Cohorte avec un diagnostic de SHUa.
Moore <i>et al.</i> , 2010	142	Cohorte avec un diagnostic clinique de SHUa.
Noris <i>et al.</i> , 2010	149	Niveau d'hématocrite inférieur à 30 %, un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl, un niveau de lactate déshydrogénase supérieur à 460 U/l, une heptaglobine indétectable, la présence de schizocytes sur frottis sanguin, une numération plaquettaire inférieure à 150 000/ml et une insuffisance rénale. Les critères d'exclusion étaient un STEC-HUS et activité d'ADAMTS-13 inférieure à 20 %.
Foltyn Zadura <i>et al.</i> , 2012	103	Cohorte avec diagnostic clinique de SHUa
Geerdink <i>et al.</i> , 2012	45	Anémie hémolytique caractérisée par un niveau d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl, thrombopénie avec numération plaquettaire inférieure à $150 \times 10^9/l$, un niveau élevé de lactate déshydrogénase et un test de Coombs négatif. Les patients avec un STEC-HUS étaient exclus de cette étude.
Hofer <i>et al.</i> , 2013	100	Anémie aigüe, thrombopénie, niveau de créatinine supérieur à la normale pour l'âge, protéine/créatinine urinaire supérieur à 0,2 g/g. Les patients avec un STEC-HUS étaient exclus de cette étude.
Fremaux-Bacchi <i>et al.</i> , 2013	214	Les SHUa primaires et causés par une grossesse étaient inclus dans cette étude alors que les autres SHUa secondaires étaient exclus. Plus particulièrement un niveau d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl, niveau de lactate déshydrogénase supérieur à la limite normale, présence de schizocytes sur frottis, numération plaquettaire inférieure à 150 g/l, niveau de créatinine supérieur à la valeur normale pour l'âge et/ou protéinurie inférieure à 0.5 g/jour ou syndrome néphrotique et/ou lésion MAT sur la biopsie rénale.
Sinha <i>et al.</i> , 2014	246	Anémie hémolytique microangiopathique (érythrocytes fragmentés, réticulocytose, niveau de lactate déshydrogénase supérieur à 400 U/ml), thrombopénie (numération plaquettaire inférieure à $150\,000/mm^3$) et insuffisance rénale aigüe. Les patients avec un sepsis, une coagulation intravasculaire disséminée ou une MAT secondaire (à une infection au virus de l'immunodéficience humaine ou la prise de médicaments) ont été exclus.

		La rémission hématologique était caractérisée par une absence d'anémie microangiopathique et de thrombopénie pour une période de deux semaines. La récurrence était définie par un nouvel épisode de SHUa plus de quatre semaines suivant la rémission.
Song <i>et al.</i> , 2017	156	Les critères d'inclusion pour l'étude étaient la présence d'une anémie hémolytique aigüe, de schizocytes sur frottis, d'une thrombopénie (numération plaquettaire < 150 x 10⁹/l), d'un niveau élevé de lactate déshydrogénase, d'un test de Coombs négatif et/ou d'une insuffisance rénale. La rémission complète était définie par une normalisation des paramètres hématologiques (hémoglobine supérieure à 100 g/l, numération plaquettaire supérieure à 150 x 10⁹/l, niveau de lactate déshydrogénase inférieur à 450 U/l) et des fonctions rénales (taux estimé de filtration glomérulaire supérieur à 80 ml/min/1,73m², absence de protéinurie). La rémission partielle était définie par une normalisation des paramètres hématologiques avec un taux estimé de filtration glomérulaire inférieur à 80 ml/min/1,73m² et/ou protéinurie et/ou hypertension. L'échec thérapeutique était défini par une absence de rémission suivant une période de trois mois de traitement.
Khandelwal <i>et al.</i> , 2015	45	Insuffisance rénale aigüe, anémie hémolytique microangiopathique avec schizocytes et thrombopénie (inférieur à 150 000/mm³). La rémission hématologique était définie par une numération plaquettaire supérieure à 150 000/mm³ et l'absence d'anémie microangiopathique. Un nouvel épisode de SHUa après plus de 2 semaines suivant la rémission était considérée comme une récurrence.
Dragon-Durey <i>et al.</i> , 2010	45	Anémie aigüe, schizocytes sur frottis sanguin, thrombopénie (inférieur à 150 g/l) et insuffisance rénale (taux de créatinine supérieur à la normale pour l'âge, protéine/créatinine urinaire supérieur à 0,2 g/g, protéinurie supérieure à 0,02 g/mm ou évidence histologique de dommages sur biopsie rénale).

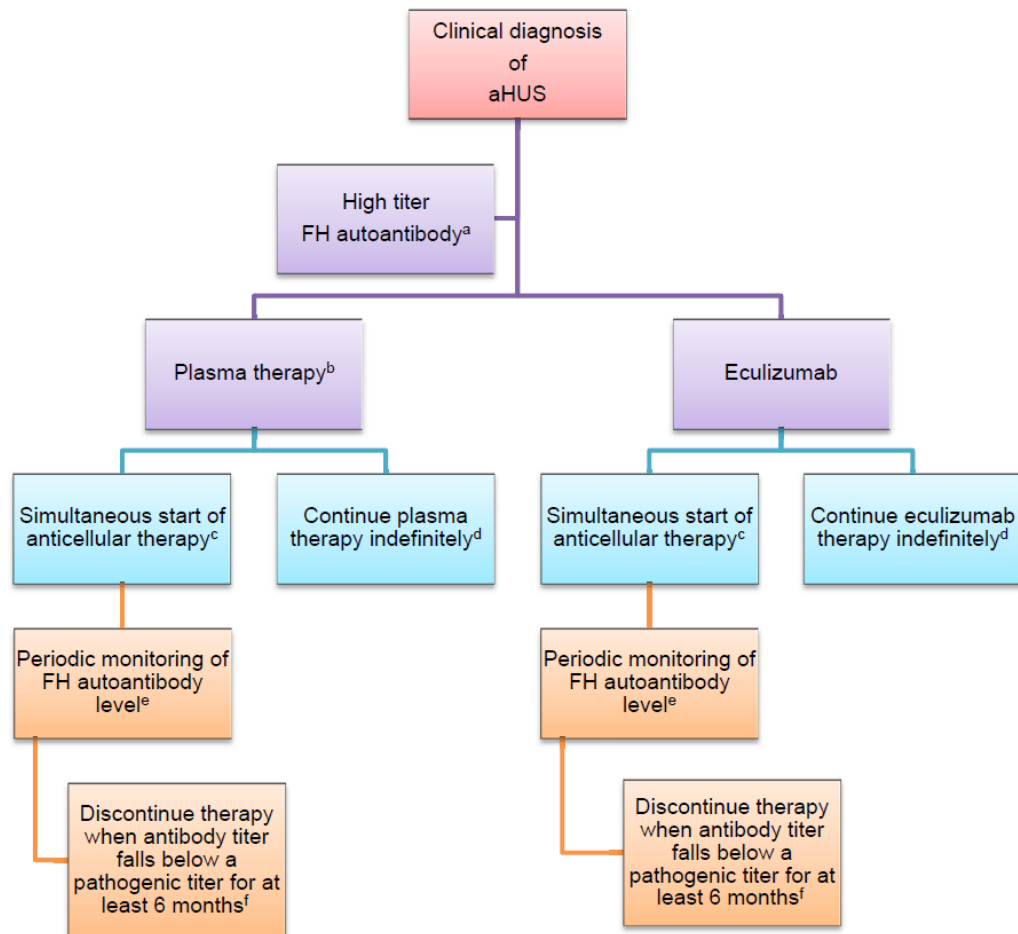
ANNEXE C : Données de validation de l'ELISA maison pour le dosage des anticorps anti-facteur H

Goat anti Human (Iga+M+G)-HRP 1/12500													
Layout	Plasmas normaux (PN)		Plasma Positif	Plasma Positif	Plasma Positif	Plasma Positif	Plasma Positif	Plasma Positif	Plasma Positif	Plasma Positif	Plasma Positif	Plasma Positif	Dilution
	duplicat#1	duplicat#2	Dilution	Dilution	Dilution	Dilution	Dilution	Dilution	Dilution	Dilution	Dilution	Dilution	
A	NP F2	NP F2	1/6400	1/6400	1/6400	1/6400	1/6400	1/6400	1/6400	1/6400	1/6400	1/6400	6400
B	NP F21	NP F21	1/3200	1/3200	1/3200	1/3200	1/3200	1/3200	1/3200	1/3200	1/3200	1/3200	3200
C	NP F23	NP F23	1/1600	1/1600	1/1600	1/1600	1/1600	1/1600	1/1600	1/1600	1/1600	1/1600	1600
D	NP H1	NP H1	1/800	1/800	1/800	1/800	1/800	1/800	1/800	1/800	1/800	1/800	800
E	NP H8	NP H8	1/400	1/400	1/400	1/400	1/400	1/400	1/400	1/400	1/400	1/400	400
F	NP H27	NP H27	1/200	1/200	1/200	1/200	1/200	1/200	1/200	1/200	1/200	1/200	200
G	CTL HEGP	CTL HEGP	1/100	1/100	1/100	1/100	1/100	1/100	1/100	1/100	1/100	1/100	100
H	Blanc	Blanc	1/50	1/50	1/50	1/50	1/50	1/50	1/50	1/50	1/50	1/50	50
dilution 1/50													
Données													
	duplicat#1	duplicat#2	Dilution	Dilution	Dilution	Dilution	Dilution	Dilution	Dilution	Dilution	Dilution	Dilution	
A	0,061	0,061	0,064	0,067	0,064	0,063	0,063	0,064	0,069	0,068	0,064	0,066	
B	0,06	0,068	0,096	0,098	0,076	0,074	0,085	0,074	0,083	0,082	0,077	0,077	
C	0,071	0,076	0,112	0,11	0,094	0,091	0,091	0,089	0,104	0,103	0,092	0,096	
D	0,068	0,074	0,125	0,132	0,122	0,119	0,123	0,12	0,145	0,141	0,125	0,132	
E	0,072	0,062	0,178	0,199	0,175	0,175	0,172	0,172	0,203	0,206	0,178	0,183	
F	0,071	0,07	0,237	0,255	0,235	0,229	0,228	0,244	0,264	0,265	0,234	0,235	
G	0,313	0,33	0,301	0,322	0,31	0,311	0,309	0,303	0,346	0,358	0,303	0,304	
H	0,049	0,051	0,355	0,371	0,35	0,351	0,35	0,355	0,38	0,391	0,357	0,361	
Moyenne des blancs:		0,05											

Données - blanc																				
	duplicat#1	duplicat#2	Dilution	Dilution	Dilution	Dilution	Dilution	Dilution	Dilution	Dilution	Dilution	Dilution	TITRE							
A	0,011	0,011	0,014	0,017	0,014	0,013	0,013	0,014	0,019	0,018	0,014	0,016	128							
B	0,010	0,018	0,046	0,048	0,026	0,024	0,035	0,024	0,033	0,032	0,027	0,027	64							
C	0,021	0,026	0,062	0,060	0,044	0,041	0,041	0,039	0,054	0,053	0,042	0,046	32							
D	0,018	0,024	0,075	0,082	0,072	0,069	0,073	0,070	0,095	0,091	0,075	0,082	16							
E	0,022	0,012	0,128	0,149	0,125	0,125	0,122	0,122	0,153	0,156	0,128	0,133	8							
F	0,021	0,020	0,187	0,205	0,185	0,179	0,178	0,194	0,214	0,215	0,184	0,185	4							
G	0,263	0,280	0,251	0,272	0,260	0,261	0,259	0,253	0,296	0,308	0,253	0,254	2							
H	-0,001	0,001	0,305	0,321	0,300	0,301	0,300	0,305	0,330	0,341	0,307	0,311	1							
TITRES d'anticorps anti FH																				
			64	64	32	32	64	32	64	32	32	32								
Moyennes des PN							Remarque													
0,011							Le titre d'anticorps correspond à la réciproque de la dernière dilution donnant une Abs492 nm supérieur à la moyenne de l'Abs492 nm des plasmas normaux + 3 déviations standard (valeur en rouge dans les données obtenues)													
0,014	Moyenne des PN		0,018																	
0,024	SD		0,005																	
0,021	Moyenne + 3SD		0,032																	
0,017																				
0,021																				

Source : Information obtenue du demandeur par communication électronique en date du 19 mai 2017.

ANNEXE D : Algorithme de traitement du SHUa associé aux anticorps anti-facteur H



Source : Goodship *et al.*, 2017.

Il n'y a pas d'études prospectives contrôlées de patients atteints d'un SHUa associé aux anticorps anti-facteur H.

L'algorithme proposé repose sur un consensus.

^a La valeur d'une concentration anormale dépend du laboratoire.

^b Le choix d'un traitement de plasmathérapie ou d'eculizumab dépend de l'âge du patient et de la disponibilité locale

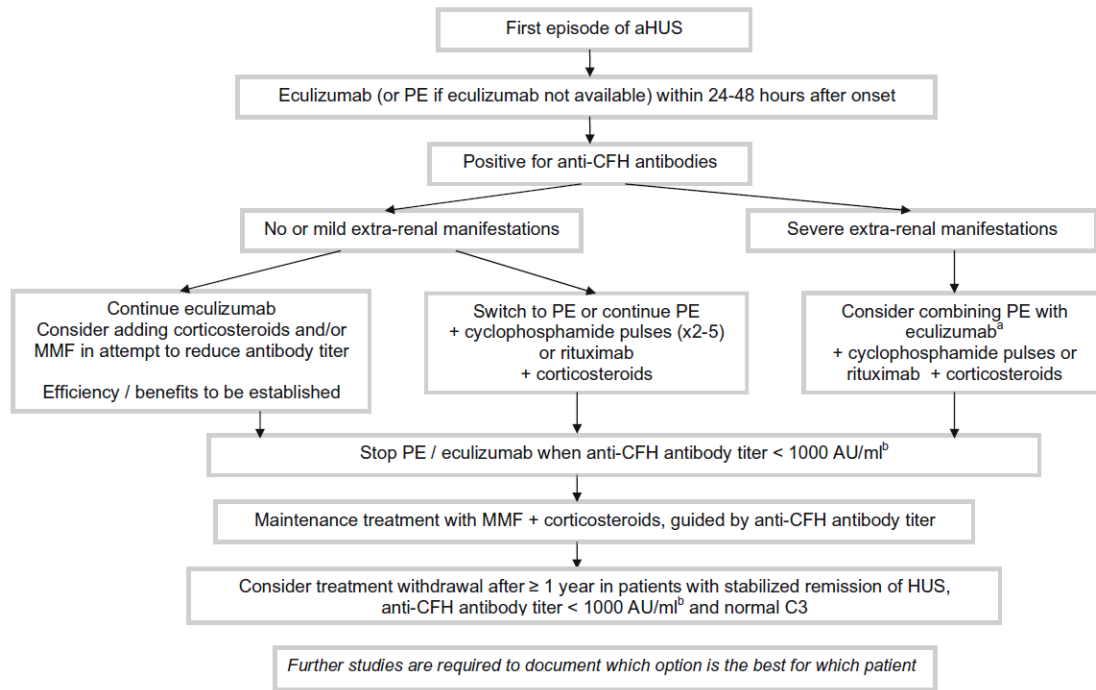
^c Cyclophosphamide, rituximab, ou mycophénolate mofetil.

^d Le choix de poursuivre le traitement indéfiniment n'est pas appuyé par les données.

^e L'intervalle peut être mensuel ou trimestriel et se base sur les ressources locales.

^f Cette recommandation est basée sur un nombre limité d'études rétrospectives de cas.

ANNEXE E : Algorithme de traitement du SHUa associé aux anticorps anti-facteur H



Source : Loirat *et al.*, 2016.

Abréviations : aHUS : syndrome hémolytique et urémique atypique; CFH : Facteur H du complément; MMF : mycophénolate mofetil; PE : échanges plasmatiques.

Algorithme de traitement proposé pour le SHUa associé aux anticorps anti-facteur H.

a Comme les échanges plasmatiques mènent à la clairance de l'écuzumab dans la circulation sanguine, il doit être administré après chaque traitement d'échanges plasmatiques.

b La concentration requise est inconnue lorsqu'une analyse non-standardisée est utilisée.

RÉFÉRENCES

- Abarrategui-Garrido C, Martinez-Barricarte R, Lopez-Trascasa M, de Cordoba SR, Sanchez-Corral P. Characterization of complement factor H-related (CFHR) proteins in plasma reveals novel genetic variations of CFHR1 associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2009;114(19):4261-71.
- Alba-Dominguez M, Lopez-Lera A, Garrido S, Nozal P, Gonzalez-Granado I, Melero J, et al. Complement factor I deficiency: A not so rare immune defect. Characterization of new mutations and the first large gene deletion. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:42.
- Caprioli J, Noris M, Brioschi S, Pianetti G, Castelletti F, Bettinaglio P, et al. Genetics of HUS: The impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood* 2006;108(4):1267-79.
- De Lorenzo A, Tallon S, Hernandez-Sevillano B, de Arriba G. C3 glomerulopathy: A new complement-based entity. *Rev Clin Esp (Barc)* 2014;214(5):266-74.
- Dragon-Durey MA, Sethi SK, Bagga A, Blanc C, Blouin J, Ranchin B, et al. Clinical features of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(12):2180-7.
- Foltyn Zadura A, Zipfel PF, Bokarewa MI, Sturfelt G, Jonsen A, Nilsson SC, et al. Factor H autoantibodies and deletion of Complement Factor H-Related protein-1 in rheumatic diseases in comparison to atypical hemolytic uremic syndrome. *Arthritis Res Ther* 2012;14(4):R185.
- Fremaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, Bienaime F, Dragon-Durey MA, Ngo S, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: A nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(4):554-62.
- Geerdink LM, Westra D, van Wijk JA, Dorresteyn EM, Lilien MR, Davin JC, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome in children: Complement mutations and clinical characteristics. *Pediatr Nephrol* 2012;27(8):1283-91.
- Go RS, Winters JL, Leung N, Murray DL, Willrich MA, Abraham RS, et al. Thrombotic microangiopathy care pathway: A consensus statement for the Mayo Clinic Complement Alternative Pathway-Thrombotic Microangiopathy (CAP-TMA) Disease-Oriented Group. *Mayo Clin Proc* 2016;91(9):1189-211.
- Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Fremaux-Bacchi V, Kavanagh D, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: Conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017;91(3):539-51.
- Grumach AS et Kirschfink M. Are complement deficiencies really rare? Overview on prevalence, clinical importance and modern diagnostic approach. *Mol Immunol* 2014;61(2):110-7.
- Hofer J, Janecke AR, Zimmerhackl LB, Riedl M, Rosales A, Giner T, et al. Complement factor H-related protein 1 deficiency and factor H antibodies in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(3):407-15.

- Jozsi M, Licht C, Strobel S, Zipfel SL, Richter H, Heinen S, et al. Factor H autoantibodies in atypical hemolytic uremic syndrome correlate with CFHR1/CFHR3 deficiency. *Blood* 2008;111(3):1512-4.
- Karpman D, Loos S, Tati R, Arvidsson I. Haemolytic uraemic syndrome. *J Intern Med* 2017;281(2):123-48.
- Kavanagh D, Goodship TH, Richards A. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Nephrol* 2013;33(6):508-30.
- Khandelwal P, Gupta A, Sinha A, Saini S, Hari P, Dragon Durey MA, Bagga A. Effect of plasma exchange and immunosuppressive medications on antibody titers and outcome in anti-complement factor H antibody-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2015;30(3):451-7.
- Loirat C et Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:60.
- Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2016;31(1):15-39.
- Moore I, Strain L, Pappworth I, Kavanagh D, Barlow PN, Herbert AP, et al. Association of factor H autoantibodies with deletions of CFHR1, CFHR3, CFHR4, and with mutations in CFH, CFI, CD46, and C3 in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2010;115(2):379-87.
- Noris M et Remuzzi G. Glomerular diseases dependent on complement activation, including atypical hemolytic uremic syndrome, membranoproliferative glomerulonephritis, and C3 glomerulopathy: Core curriculum 2015. *Am J Kidney Dis* 2015;66(2):359-75.
- Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(10):1844-59.
- Prohaszka Z, Nilsson B, Frazer-Abel A, Kirschfink M. Complement analysis 2016: Clinical indications, laboratory diagnostics and quality control. *Immunobiology* 2016;221(11):1247-58.
- Sana G, Dragon-Durey MA, Charbit M, Bouchireb K, Rousset-Rouviere C, Berard E, et al. Long-term remission of atypical HUS with anti-factor H antibodies after cyclophosphamide pulses. *Pediatr Nephrol* 2014;29(1):75-83.
- Scully M, Cataland S, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, Kremer Hovinga J, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost* 2017;15(2):312-22.
- Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, Macher MA, Niaudet P, Guest G, et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(8):2392-400.
- Sinha A, Gulati A, Saini S, Blanc C, Gupta A, Gurjar BS, et al. Prompt plasma exchanges and immunosuppressive treatment improves the outcomes of anti-factor H

- autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome in children. *Kidney Int* 2014;85(5):1151-60.
- Song D, Liu XR, Chen Z, Xiao HJ, Ding J, Sun SZ, et al. The clinical and laboratory features of Chinese Han anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2017;32(5):811-22.
- Soudabeh H, Ebrahim K, Nakisa H, Akbar D, Rozita HS, Bamedi T. Evaluation of complement regulatory components in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Cent Eur J Immunol* 2014;39(1):67-70.
- Watson R, Lindner S, Bordereau P, Hunze EM, Tak F, Ngo S, et al. Standardisation of the factor H autoantibody assay. *Immunobiology* 2014;219(1):9-16.