

OCTOBRE 2017

AVIS

TITRATION D'ANTICORPS ANTI-C1- INHIBITEUR

(RÉFÉRENCE - 2017.01.013)

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)

TITRATION D'ANTICORPS ANTI-C1-INHIBITEUR

(RÉFÉRENCE - 2017.01.013)

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

Dans le contexte actuel, les patients souffrant d'angio-œdème acquis ne disposent pas tous d'un diagnostic confirmé par une analyse de laboratoire disponible au Québec.

Les symptômes de ces patients apparaissent généralement après 40 ans et ceux-ci n'ont pas d'antécédents familiaux d'angio-œdème. Ils présentent fréquemment une maladie sous-jacente telle que la gammopathie monoclonale de signification indéterminée, un désordre clonal des cellules B ou un désordre auto-immunitaire.

Ces patients présentent une baisse de l'activité du C1-Inhibiteur et de l'antigène C4 comme pour les formes héréditaires d'angio-œdème associées à un déficit en C1-Inh. La baisse de l'antigène C1q est un marqueur de laboratoire permettant la distinction des formes héréditaires et acquises d'angio-œdème dépendantes du C1-Inh. Ce dernier marqueur n'est toutefois pas diminué chez tous les patients atteints d'angio-œdème acquis. En présence d'un niveau normal d'antigène C1q, la mise en évidence d'un anticorps dirigé contre le C1-Inh permet de confirmer un diagnostic d'angio-œdème acquis.

Au Québec, en 2015-2016 la titration de l'anticorps dirigé contre le C1-Inh a été demandée à deux reprises et les analyses ont été réalisées à l'extérieur du Québec.

L'association entre la présence d'anticorps dirigés contre le C1-Inhibiteur et l'angio-œdème acquis est démontrée dans la littérature depuis plus de 30 ans. Des études rétrospectives réalisées par des centres de référence en angio-œdème indiquent que les patients atteints d'angio-œdème acquis ne présentent pas tous une maladie sous-jacente associée (73 % et 78 %) ou un niveau faible de l'antigène C1q (81 % et 91 %). Ces mêmes études démontrent qu'un anticorps dirigé contre le C1-Inhibiteur était présent chez 47 % et 66 % des patients atteints d'angio-œdème acquis.

La revue de littérature n'a pas permis de mettre en évidence d'étude de validation de la titration d'anticorps dirigés contre le C1-Inhibiteur par ELISA.

La validation locale de l'analyse proposée se résume à des essais de répétabilité intra-plaque et inter-plaques.

Les analyses réalisées à l'extérieur du Québec peuvent engendrer des délais de plusieurs mois dans la confirmation du diagnostic d'angio-œdème acquis.

Le Quality Assessment and Standardization Committee de l'International Union of Immunological Societies recommande l'analyse de l'anti-C1-Inh pour le diagnostic de l'angio-œdème acquis et indique que l'analyse est généralement réalisée par ELISA. L'organisme propose un contrôle de qualité externe auquel 10 laboratoires ont participé en 2015.

L'European Academy of Allergy and Clinical Immunology présente la présence d'anti-C1-Inh comme un outil diagnostique pour l'angio-œdème acquis au même titre qu'un niveau bas de C1q.

3 ANALYSE ET TECHNIQUE ÉVALUÉE

3.1 Nom et objectif de l'analyse

Titration d'anticorps anti-C1-Inhibiteur (anti-C1-Inh) afin de confirmer un angio-œdème dépendant du C1-Inhibiteur (C1-Inh) de type acquis par la présence d'auto ou allo-anticorps dirigés contre celui-ci.

3.2 Description de la méthode

Cette analyse repose sur la liaison d'un anti-C1-Inhibiteur présent dans l'échantillon sanguin du malade à l'antigène C1-Inh (Bérinert^{MC}) préalablement fixé aux puits d'une plaque. La présence d'anti-C1-Inhibiteur 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 (figure 1). Suite à l'ajout d'une solution d'arrêt, l'absorbance est mesurée par spectrophotométrie à une longueur d'onde de 492 nm. Des dilutions en série des échantillons sont inoculées sur les plaques. La dernière dilution dont la densité optique est positive représente le titre d'anticorps.

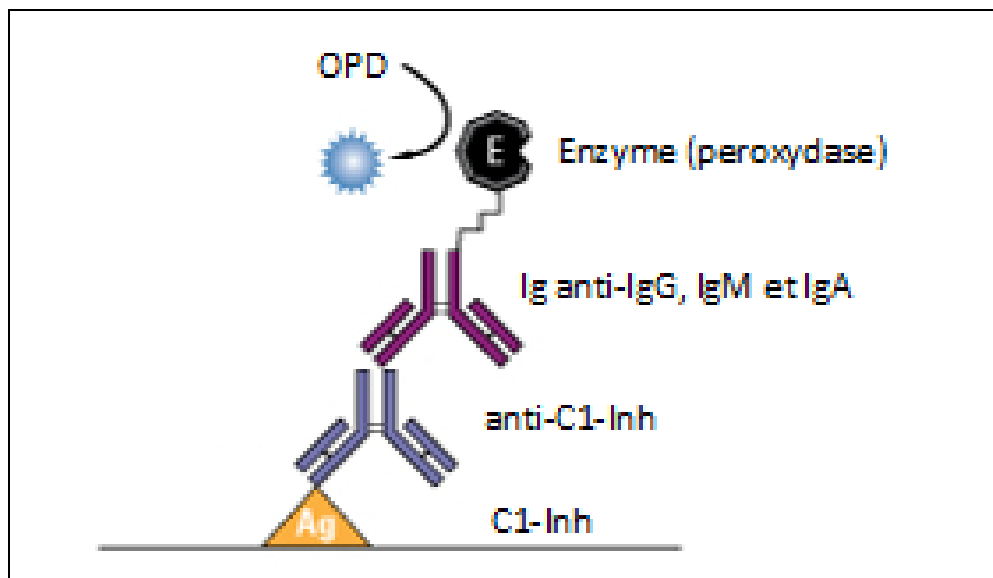


Figure 1 Méthode ELISA pour la titration d'anticorps dirigés contre le C1-Inhibiteur

Source : Adapté du Diagram of common ELISA formats (direct vs. Sandwich assays) du site Web Overview of ELISA de Thermo Fisher Scientific, disponible à : <https://www.thermofisher.com/ca/en/home/life-science/protein-biology/protein-biology-learning-center/protein-biology-resource-library/pierce-protein-methods/overview-elisa.html>.

Abréviations : Ag : antigène; anti-C1-Inh : anticorps dirigé contre le C1-Inhibiteur; C1-Inh : C1-Inhibiteur; Ig : immunoglobulines; OPD : *O*-Phénylènediamine dihydrochloride.

3.3 Modalité d'administration du test selon le demandeur

Les échantillons de plasma sont prélevés dans les centres de prélèvement de la province. Ceux-ci 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 d'analyses demandées et de l'urgence des demandes.

3.4 Société ou concepteur

Protocole maison

3.5 Homologation

Test maison non homologué par Santé Canada et par la Food and Drug Administration.

3.6 Valeur pondérée : 108

4 CONTEXTE

4.1 Patients ciblés

Patients atteints d'angio-œdème associé à une activité significativement réduite du C1-Inh.

Patients atteints d'angio-œdème héréditaire traités avec un C1-Inh de remplacement qui présentent une perte de réponse au traitement.

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-œdème 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'histamines, de leucotriènes, 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 kallibréine qui transforme le kininogène de haut poids moléculaire 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 trois types d'angio-œdème sont dépendants du C1-Inh :

- AOH-1, AOH-2 (dépendants du C1-Inh)
- Angio-œdème acquis (AOA)

4.3 Nombre prévu d'analyses et de patients visés

Le demandeur prévoit effectuer entre 20 et 40 analyses par année pour le Québec.

4.4 Brève description de la situation actuelle

Le diagnostic d'AOA repose sur le tableau clinique, le niveau d'antigène C4, l'activité du C1-Inh ainsi que le niveau d'antigène C1q. La titration de l'anticorps dirigé contre le C1-Inh est actuellement réalisée à l'extérieur du Québec.

4.5 Données médico-administratives

Le dosage de l'anti-C1-Inh 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 en 2014-2015 et de 2 envois hors Québec en 2015-2016 pour un coût total de 145,86 \$. Les analyses hors Québec ont été réalisées au National Jewish Medical and Research Center (Denver, Colorado). Les principales analyses inscrites au *Répertoire* qui permettent de déterminer le type d'angio-œdème 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)	ANNÉES	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, ACE, PAI-1, 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, l'analyse proposée permettra de confirmer un angio-œdème dépendant du C1-Inh de type acquis par présence d'auto ou allo-anticorps anti-C1-Inh.

Un résultat positif à une recherche d'anticorps anti-C1-Inh permettra d'orienter le médecin traitant vers une immunothérapie (corticostéroïdes, rituximab).

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 la fréquence par la suite. Bien que le demandeur privilégie une formule selon laquelle le CHU de Grenoble leur envoie un échantillon à tester 4 fois par an, la formule du contrôle de qualité externe reste à déterminer.

De plus, à chaque procédure, le demandeur utilise 12 plasmas négatifs pour établir le seuil de positivité. Une titration est également effectuée avec un plasma positif de concentration connue pour valider l'expérience (dilutions 1/50 à 1/3 200).

5 DONNÉES PROBANTES

5.1 Valeur diagnostique

C'est en 1986 qu'un autoanticorps IgG dirigé contre le C1-Inh était mis en évidence pour la première fois chez un patient atteint d'AOA [Jackson *et al.*, 1986]. Dès l'année suivante, la méthode ELISA était mise au point et décrite dans une étude démontrant que la présence d'autoanticorps dirigés contre le C1-Inh était la cause de l'AOA chez 2 patients [Alsenz *et al.*, 1987]. Les études subséquentes repérées ont référé à cette étude lors de la description de leur méthode.

L'étude d'Alsenz et ses collaborateurs a été réalisée dans le but de déterminer l'étiologie de la déficience acquise en C1-Inh chez 2 patients ne présentant pas de maladie associée à un angio-œdème acquis [Alsenz *et al.*, 1987]. Ces patients présentaient également une résistance aux traitements avec C1-Inh de remplacement et agents antifibrinolytiques (prophylactiques). Les patients avaient un diagnostic de déficience acquise en C1-Inh avec angio-œdème (AOA) déterminé d'après un historique clinique caractéristique des niveaux sériques faibles de C1q, C4 et l'absence de C1-Inh fonctionnel.

Lors de la chromatographie d'affinité ciblant le C1-Inh de ces patients, un IgG absent du sérum et du plasma normal humain a été copurifié. Les auteurs ont alors cherché des anticorps dirigés contre le C1-Inh dans le sérum et le plasma de ces patients par ELISA. Pour ce faire, ils ont utilisé des plaques dont les puits étaient recouverts de C1-Inh purifié à partir de sérum humain normal. De hauts titres d'IgG anti-C1-Inh étaient présents dans le sérum et dans le plasma des 2 patients (tableau 2).

Tableau 2 Caractéristiques des patients atteints d'angio-œdème acquis

MARQUEUR MOLÉCULAIRE	1 ^{er} PATIENT	2 ^e PATIENT	VALEURS NORMALES
Antigène C1-Inh (mg/dl)	14	12	18 à 22
Activité C1-Inh (%)	0	0	90 à 110
Antigène C4 (U/ml)	198	49	30 000 à 70 000
Titres d'anti-C1-Inh	1 600	400	0
Complexe C1-Inh-anti-C1-Inh	±	++	-

Abréviations : Anti-C1-Inh : anticorps dirigés contre le C1-Inh; C1-Inh : C1-Inhibiteur;

Ces anticorps n'étaient ni présents dans les sérums et plasmas de 2 individus normaux, ni dans 8 sérums provenant de patients atteints d'angio-œdème héréditaire non dépendant du C1-Inh.

Les auteurs ont ainsi décrit une forme d'AOA dépendante du C1-Inh causée par la présence d'un anticorps dirigé contre le C1-Inh. Les patients atteints étaient différents des autres patients atteints d'AOA sur les points suivants :

- Aucune maladie lymphoproliférative associée, ni anomalie des lymphocytes B;
- Leur niveau d'antigène C1-Inh était entre 60 % et 70 % des valeurs normales alors qu'il est généralement inférieur à 30 % dans les autres formes d'angio-œdème acquis;
- Leur sérum contenait une quantité importante d'autoanticorps dirigés contre le C1-Inh (titres positifs à des dilutions de 1/400 et 1/1 600);
- Les patients présentaient une résistance partielle ou totale à la thérapie de remplacement avec du C1-Inh purifié [Alsenz *et al.*, 1987].

Études rétrospectives des patients atteints d'angio-œdème acquis

Deux études rétrospectives ont été réalisées dans des centres de référence en angio-œdème européens en 2016 et 2017 [Zanichelli *et al.*, 2017; Gobert *et al.*, 2016]. Les études visaient toutes deux à décrire les manifestations cliniques, les maladies sous-jacentes et les réponses aux traitements.

La première étude, celle réalisée par Zanichelli et ses collaborateurs [2017], inclut 77 patients diagnostiqués avec un AOA au centre de référence de Milan en Italie entre 1976 et 2015. Leur diagnostic était basé sur une histoire d'angio-œdème récurrent sans urticaire et sur un niveau de l'antigène C1-Inh réduit ou une fonction réduite du C1-Inh ainsi qu'un niveau de l'antigène C4 inférieur à 50 % de la normale, similaire aux patients atteints d'AOH de types 1 et 2. Contrairement à ces derniers, aucun des patients n'avait d'antécédents familiaux d'angio-œdème et leurs symptômes débutaient après 40 ans.

La seconde étude, celle réalisée par Gobert et ses collaborateurs, présente une série de 92 patients diagnostiqués d'AOA entre 1991 et 2015. Les patients devaient présenter des épisodes d'angio-œdème récurrents, cutanés ou des muqueuses, résistants aux traitements antihistaminiques ou de corticostéroïdes. Leurs symptômes devaient débuter après 40 ans et ils devaient présenter une activité du C1-Inh inférieure à 50 % de la normale ainsi qu'une baisse du C1q ou un anti-C1-Inh. Les patients avec une forme d'angio-œdème héréditaire ont été exclus.

Les maladies lymphoprolifératives sous-jacentes identifiées et les marqueurs de laboratoires testés sont présentés au tableau 3. Pendant la période couverte, le centre de Milan a également identifié 675 patients atteints d'AOH-C1-Inh pour une proportion AOA : AOH-C1-Inh d'environ 1 : 9 (10,2 %). L'étude française a estimé la prévalence de l'AOA à 11 % des 610 patients suivis pour angio-œdème par le laboratoire d'immunologie de Grenoble. Dans les deux études, l'âge médian d'apparition des symptômes d'angio-œdème était de 62 ans.

Tableau 3 Caractéristiques des patients atteints d'angio-œdème acquis

CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS ATTEINTS D'AOA	ZANICHELLI, 2017 (77 PATIENTS)	GOBERT, 2016 (92 PATIENTS)
Âge au début des symptômes (IQR)	62 ans (IQR : 51-68)	62 ans (IQR : 18)
Sans MLP (Ac+)	21 (12)	20 (16)
MLP sauf MGUS (Ac+)	24 (14)	44 (10)
MGUS (Ac+)	32 (22)	28 (17)
C1-Inh Antigène < 50%	73	Nd
C1-Inh fonction < 50%	77	92*
C4 < 50%	76	Nd
C1q ≤ 70%	59/73 testés	84
Anti-C1-Inh	48/73 testés	43

Abréviations : Ac+ : nombre de patients présentant des autoanticorps dirigés contre le C1-Inh; MLP : maladie lymphoproliférative; MGUS : gammopathie monoclonale de signification indéterminée de l'anglais *monoclonal gammopathy of unknown significance*.

* Fait partie des critères du diagnostic d'AOA

Les deux études ont respectivement identifié des anticorps dirigés contre le C1-Inh chez 48 patients (66 %) et 43 patients (47 %). Ceux-ci ont été identifiés tant chez les patients atteints de maladies lymphoprolifératives ou de gammopathie monoclonale de signification indéterminée que chez les patients sans maladie lymphoproliférative sous-jacente.

Notons que dans l'étude française, la présence d'un anticorps anti-C1-Inh ou un niveau de C1q réduit était requis pour établir le diagnostic d'AOA. Dans cette étude, les 8 patients dont le niveau de C1q était normal présentaient un anti-C1-Inh.

Ces études démontrent que la baisse du niveau d'antigène C1q est un marqueur de laboratoire qui ne permet pas de confirmer le diagnostic de tous les patients atteints d'AOA (81 % dans l'étude italienne et 91 % dans l'étude française). De plus, l'étude française démontre que la mise en évidence d'un anticorps dirigé contre le C1-Inhibiteur est un marqueur de laboratoire qui complémente le marqueur C1q pour le diagnostic de l'angio-œdème acquis.

Traitement des patients atteints d'AOA-C1-Inh

Le traitement des épisodes d'angio-œdème chez ces patients a été documenté dans les deux études et est présenté au tableau 4. Les critères d'efficacité de traitement étaient les mêmes dans les deux études, soit :

- En période de crise : résorption de l'angio-œdème à l'intérieur de 24 heures suivant le début du traitement;
- En prophylaxie : réduction de la fréquence des crises de 50 %.

L'étude italienne indique que 100 % des patients (49/49) traités avec un C1-Inh dérivé du plasma (pdC1-Inh) ont répondu à une première dose de ce traitement. Parmi ceux-ci, le pdC1-Inh a été administré à 3 reprises ou plus chez 35 patients et 8 ont présenté une perte de réponse à ce traitement. Dans l'étude française, une réponse a été obtenue à ce même traitement chez 90 % des patients (19/21). La réponse à l'icatibant (bloqueur du récepteur de la bradykinine) a été obtenue chez 100 % des patients traités, soit 27 patients et 26 patients.

Le rituximab a été administré à 34 patients de l'étude française; 10 avec un lymphome, 14 avec des crises fréquentes d'angio-œdème et 10 qui présentaient ces deux conditions. Le rituximab, utilisé seul ou en association avec de la chimiothérapie, s'est avéré efficace pour traiter à la fois la maladie sous-jacente et l'angio-œdème dans 79 % des cas.

Tableau 4 Réponse au traitement des patients atteints d'angio-œdème acquis dépendant du C1-Inh

TRAITEMENT	EFFICACITÉ (%)	
	ZANICHELLI, 2017	GOBERT, 2016
<i>Traitement des épisodes</i>		
Acide tranexamique*	N.D.	63 (19/30)
C1-Inh de remplacement, dérivé du plasma	1 ^{er} traitement : 100 (49/49) 3 traitements ou plus : 77 (27/35)	90 (19/21)
Icatibant	100 (27/27)	100 (26/26)
<i>Prévention des épisodes</i>		
Acide tranexamique	85 (29/34)	76 (34/45)
Danazol	40 (8/20)	75 (23/31)
<i>Traitement de la maladie associée et efficacité sur l'angio-œdème</i>		
Rituximab†	N.D.	79 (27/34)

Abréviations : N.D. : non déterminé.

* Pour le traitement des crises modérées.

† Utilisé seul ou en association avec de la chimiothérapie.

Selon les auteurs de l'étude française, l'icatibant et le C1-Inh de remplacement peuvent être utiles pour traiter des crises graves d'angio-œdème. Toutefois, les données d'efficacité du C1-Inh de remplacement dans l'étude italienne indiquent que l'utilisation répétée de ce traitement peut se traduire par une perte de réponse des patients atteints d'angio-œdème acquis. Dans l'étude française, le traitement de la maladie sous-jacente a permis de contrôler les symptômes d'angio-œdème. Les auteurs concluent que le rituximab pourrait être proposé mais qu'un schéma thérapeutique précis devrait d'abord être établi à la suite d'études prospectives.

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 revue de la littérature n'a pas permis de mettre en évidence des études démontrant la validité analytique de la méthode ELISA pour la titration d'anticorps dirigés contre le C1-Inh.

5.5 Données fournies par le demandeur

Le demandeur a évalué la répétabilité de la titration de l'anticorps dirigé contre le C1-Inh avec un échantillon testé à 10 reprises sur une même plaque (intra-plaque - annexe B) et sur 10 plaques différentes (inter-plaques – annexe C).

6 IMPACTS BUDGÉTAIRES

L'analyse d'impact budgétaire considère les coûts liés à l'ajout au *Répertoire* de l'analyse permettant la titration des anticorps anti-C1-inhibiteur. 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 atteints d'angio-œdème, dont l'activité du C1-inh est significativement réduite ainsi que ceux atteints d'angio-œdème héréditaire traités avec un C1-inh de remplacement, qui présentent une perte de réponse au traitement.
- En 2015-2016, 2 analyses ont fait l'objet d'envoi hors Québec pour un coût moyen de 73 \$. Le rapatriement de ces analyses est prévu dès la première année.
- Ainsi, il est estimé que 20, 30 et 40 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.
- La valeur pondérée proposée par le demandeur est de 108,50.

Tableau 5 Coûts liés à l'introduction au *Répertoire* de l'analyse permettant la titration des anticorps anti-C1-inhibiteur par ELISA

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Scénario de base : sans l'ajout de l'analyse de titration des anticorps anti-C1-inh au <i>Répertoire</i>				
Analyses hors Québec	2	4	6	12
Coûts	146 \$	292 \$	438 \$	876 \$
Nouveau scénario : avec l'ajout de l'analyse de titration des anticorps anti-C1-inh au <i>Répertoire</i>				
Analyses ELISA	20	30	40	90
Coûts	2 170 \$	3 255 \$	4 340 \$	9 765 \$
Impact net	2 024 \$	2 963 \$	3 902 \$	8 889 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			5 634 \$
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés			9 068 \$

Ainsi, l'ajout de l'analyse permettant la titration des anticorps anti-C1-inhibiteur par ELISA pourrait générer des coûts supplémentaires d'environ 9 000 \$ pour le total des trois premières années.

7 ENJEUX ORGANISATIONNELS, ÉTHIQUES, SOCIAUX ET JURIDIQUES

Quelques analyses sont déjà envoyées hors Québec, mais les délais peuvent atteindre plusieurs mois. Une analyse réalisée au Québec permettrait des délais plus raisonnables et favoriserait son utilisation¹.

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

Le Quality Assessment and Standardization Committee de l'International Union of Immunological Societies recommande l'analyse de l'anti-C1-Inh pour le diagnostic de l'angio-œdème acquis et indique que l'analyse est généralement réalisée par ELISA [Prohaszka *et al.*, 2016]. L'organisme propose un contrôle de qualité externe auquel 10 laboratoires ont participé en 2015.

Un rapport consensus a été émis par l'Hereditary Angioedema International Working Group sous l'égide de l'European Academy of Allergy and Clinical Immunology concernant la classification, le diagnostic et l'approche de traitement de l'angio-œdème. On y présente la présence d'anti-C1-Inh comme un outil diagnostique pour l'angio-œdème acquis au même titre qu'un niveau bas de C1q [Cicardi *et al.*, 2014].

¹ Informations provenant de D^r Hugo Chapdelaine, immunologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, fournies le 27 avril 2017.

9 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Titration des anticorps anti-C1-Inhibiteur

La recommandation de l'INESSS

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

Précision accompagnant la recommandation

- ✓ Le comité recommande une introduction conditionnelle à la production de données locales de validation.

ANNEXE A : Description des types d'angio-œdèmes 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	<ul style="list-style-type: none"> ⚡ 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>	<ul style="list-style-type: none"> ⚡ 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).	<ul style="list-style-type: none"> ⚡ 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 C : Répétabilité inter-plaques

Titration anticorps anti C1INH (antigen: Berinert adsorbé à 52µg/mL)														
		Goat anti Human (Iga+M+G)-HRP		1/12500										
Layout	Plasmas normaux (PN)		Plasma Positif											Dilution
	duplicat#1	duplicat#2	Dilution											
A	NP F2	NP F2	1/6400											6400
B	NP F21	NP F21	1/3200											3200
C	NP F23	NP F23	1/1600											1600
D	NP H1	NP H1	1/800											800
E	NP H8	NP H8	1/400											400
F	NP H27	NP H27	1/200											200
G	JGL	JGL	1/100											100
H	Blanc	Blanc	1/50											50
dilution 1/50														
données - blanc			Plaques											
	duplicat#1	duplicat#2	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	TITRE	
A	-	-	-0,003	0,014	0,000	0,008	0,012	0,022	0,009	0,009	-0,048	0,004	128	
B	-	-	0,003	0,026	0,007	0,018	0,019	0,025	0,018	0,020	-0,047	0,011	64	
C	-	-	0,021	0,048	0,023	0,037	0,035	0,045	0,040	0,040	-0,030	0,029	32	
D	-	-	0,061	0,076	0,056	0,077	0,070	0,080	0,080	0,081	0,005	0,067	16	
E	-	-	0,123	0,155	0,118	0,157	0,149	0,141	0,155	0,152	0,064	0,130	8	
F	-	-	0,233	0,294	0,222	0,281	0,264	0,248	0,283	0,282	0,183	0,245	4	
G	-	-	0,411	0,460	0,254	0,454	0,478	0,396	0,460	0,441	0,366	0,395	2	
H	-	-	0,581	0,657	0,526	0,653	0,702	0,586	0,598	0,634	0,523	0,554	1	
Moyenne des PN			0,052	0,055	0,040	0,043	0,052	0,061	0,059	0,050	-0,008	0,045		
SD			0,036	0,034	0,028	0,032	0,037	0,034	0,039	0,032	0,032	0,029		
Moyenne + 3SD			0,159	0,158	0,125	0,139	0,162	0,163	0,175	0,146	0,087	0,131		
TITRES d'anticorps anti C1 Inh			4	4	4	8	4	4	4	4	4	4		

RÉFÉRENCES

- Alsenz J, Bork K, Loos M. Autoantibody-mediated acquired deficiency of C1 inhibitor. *N Engl J Med* 1987;316(22):1360-6.
- 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.
- 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.
- Gobert D, Paule R, Ponard D, Levy P, Fremeaux-Bacchi V, Bouillet L, et al. A nationwide study of acquired C1-inhibitor deficiency in France: Characteristics and treatment responses in 92 patients. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(33):e4363.
- Jackson J, Sim RB, Whelan A, Feighery C. An IgG autoantibody which inactivates C1-inhibitor. *Nature* 1986;323(6090):722-4.
- LoVerde D, Files DC, Krishnaswamy G. Angioedema. *Crit Care Med* 2017;45(4):725-35.
- 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.
- Zanichelli A, Azin GM, Wu MA, Suffritti C, Maggioni L, Caccia S, et al. Diagnosis, course, and management of angioedema in patients with acquired C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5(5):1307-13.