
ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

**RAPPORT
D'ÉVALUATION**

Annexes

Examens permettant
l'exploration des différents
composants du système
du complément

Sommaire

Annexe 1. Recherche documentaire	3
Annexe 2. Consultation des parties prenantes par questionnaire	6
Courrier d'introduction	6
Questionnaire adressé aux parties prenantes	11
Réponse du CEREDIH	32
Réponse du CNP d'allergologie	37
Réponse du CNP de biologie médicale	41
Réponse du CNP de dermato-vénéréologie	77
Réponse du CREAK	87
Réponse du LBMR Grenoble-Alpes	93
Réponse du LBMR HEGP	134
Réponse du LBMR Lille	170
Réponse du Collège de médecine générale	205
Réponse du CNP de médecine d'urgence	205
Réponse du CNP d'ophtalmologie	206
Annexe 3. Compte-rendu de l'audition des trois LBMR	207

Annexe 1. Recherche documentaire

Equations de la recherche bibliographique

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en accord avec le chef de projet et a été limitée aux publications en langue anglaise et française.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- les bases de données *Medline* ;
- la *Cochrane Library* ;
- les sites internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique, éthique ou économique ;
- les sites internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

Bases de données bibliographiques

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le tableau suivant présente la stratégie de recherche initiale dans la base de données *Medline*. Dans ce tableau, des références doublons peuvent être présentes entre les différents thèmes et/ou types d'études.

Type d'étude / Sujet	Termes utilisés	Période de recherche initiale	Nombre de références trouvées
Dosage du complément			
Etape 1	(Complement System Proteins OR Complement Activation OR Complement System Proteins OR Hereditary Complement Deficiency Diseases OR Hereditary Complement Deficiency Diseases)/de OR (complement OR factor H OR factor I OR Factor B OR Mannan PRE/0 binding PRE/0 protein OR MBL OR AP50)/ti OR (complement PRE/2 deficienc* OR Alternative PRE/0 pathway PRE/0 component PRE/0 deficienc* OR classical PRE/0 pathway component PRE/0 deficienc* OR Complement PRE/0 regulatory PRE/0 protein PRE/0 deficiency OR Complement PRE/1 Pathway OR complement PRE/2 regulation OR complement PRE/1 system)/ti,ab		
AND Etape 2	(((*Biology* OR screen* OR test OR tests OR testing) OR detection* OR diagnos*)/ti OR (immunologic tests OR Clinical Laboratory Techniques)/de) OR ((Atypical Hemolytic Uremic Syndrome OR Glomerulonephritis OR Primary Immunodeficiency Diseases OR Neisseriaceae Infections OR Bacterial Infections OR Lupus Erythematosus, Systemic OR Angioedemas, Hereditary)/de OR (Atypical PRE/0 Hemolytic PRE/0 Uremic PRE/0 Syndrome OR aHUS OR C3 PRE/0 glomerulopath* OR immunodeficienc* OR		

Type d'étude / Sujet	Termes utilisés	Période de recherche initiale	Nombre de références trouvées
	infectious PRE/0 disorder* OR neisserial PRE/0 infection* OR meningitis)/ti,ab OR (Neisseria OR infection* OR systemic PRE/1 lupus OR Angioedema PRE/2 Hereditary OR Hereditary PRE/2 Angioneurotic PRE/2 Edema)/ti OR (Hypocomplementemic PRE/0 urticarial PRE/0 vasculitis OR hypocomplementaemic PRE/0 urticarial PRE/0 vasculitis OR Anti-C1q PRE/0 vasculitis OR Mac PRE/0 Duffie PRE/0 hypocomplementemic PRE/0 urticarial PRE/0 vasculitis OR Mac PRE/0 Duffie PRE/0 syndrome OR McDuffie PRE/0 hypocomplementemic PRE/0 urticarial PRE/0 vasculitis)/ti,ab,mc)		
NOT Etape 3	(Animals OR Animal Population Groups OR Chordata, Non-vertebrate OR Invertebrates OR Reptiles OR Fishes OR Birds OR Amphibian OR Rodentia)/de		

RECOMMANDATIONS, CONFERENCES DE CONSENSUS

Etape 1 AND Etape 2 NOT Etape 3			
AND Etape 4	(consensus OR guidance[*1] OR guide OR guideline[*1] OR position PRE/0 paper OR recommendation[*1] OR statement[*1])/ti OR (Consensus Development Conferences as topic OR Consensus Development Conferences, NIH as topic OR guidelines as topic OR health planning guidelines OR Practice Guidelines as topic)/de OR (consensus development conference OR consensus development conference, NIH OR Government Publications OR guideline OR practice guideline)/type	01/01/2015-29/06/2021	57

METAANALYSES, REVUES SYSTEMATIQUES

Etape 1 AND Etape 2 NOT Etape 3			
AND Etape 5	(meta PRE/0 analys[*3] OR metaanalys[*3] OR systematic PRE/0 literature PRE/0 search OR systematic* PRE/0 literature PRE/0 review[*3] OR systematic* PRE/0 overview[*3] OR systematic* PRE/0 review[*3])/ti OR (meta-analysis OR systematic review)/de OR (meta-analysis OR systematic review)/type OR (cochrane database syst rev)/so	01/01/2015 – 29/06/2021	52

Lupus systémique : recommandations et conférences de consensus

Etape 7	Lupus Erythematosus, Systemic/de OR systemic PRE/1 lupus/ti		
AND Etape 8	(Consensus OR guideline[*1] OR position PRE/0 paper OR recommendation[*1] OR statement[*1])/ti OR health planning guidelines/de OR (consensus development conference OR consensus development conference, NIH OR guideline OR practice guideline)/type	01/01/2018 – 07/04/2021	47

Angioœdème héréditaire : recommandations et conférences de consensus

Etape 9	Angioedemas, Hereditary/de OR (Angioedema PRE/2 Hereditary OR Hereditary PRE/2 Angioneurotic PRE/2 Edema)/ti		
---------	--	--	--

Type d'étude / Sujet	Termes utilisés	Période de recherche initiale	Nombre de références trouvées
AND Etape 10	(Consensus OR guideline[*1] OR position PRE/0 paper OR recommendation[*1] OR statement[*1])/ti OR health planning guidelines/de OR (consensus development conference OR consensus development conference, NIH OR guideline OR practice guideline)/type	01/01/2011 – 07/04/2021	24
DMLA : recommandations et conférences de consensus			
Etape 11	Macular Degeneration/de OR (Age PRE/1 Related PRE/1 Macular PRE/1 Degeneration OR Macular PRE/0 degeneration)/ti		
AND Etape 12	(Consensus OR guideline[*1] OR position PRE/0 paper OR recommendation[*1] OR statement[*1])/ti OR health planning guidelines/de OR (consensus development conference OR consensus development conference, NIH OR guideline OR practice guideline)/type	01/01/2018 – 07/04/2021	30
Vascularite urticarienne hypocomplémentémique : recommandations, conférences de consensus et revues générales – Interrogation bases Medline et Embase			
Etape 13	(Hypocomplementemic PRE/0 urticarial PRE/0 vasculitis OR hypocomplementaemic PRE/0 urticarial PRE/0 vasculitis OR Anti-C1q PRE/0 vasculitis OR Mac PRE/0 Duffie PRE/0 hypocomplementemic PRE/0 urticarial PRE/0 vasculitis OR Mac PRE/0 Duffie PRE/0 syndrome OR McDuffie PRE/0 hypocomplementemic PRE/0 urticarial PRE/0 vasculitis)/ti,ab,mc		
AND Etape 14	(consensus OR guideline[*1] OR position PRE/0 paper OR recommendation[*1] OR statement[*1])/ti OR (health planning guidelines) OR consensus development OR Practice Guideline)/de OR (consensus development conference OR consensus development conference, NIH OR guideline OR practice guideline)/type OR (meta PRE/0 analys[*3] OR metaanalys[*3] OR systematic PRE/0 literature PRE/0 search OR systematic* PRE/0 literature PRE/0 review[*3] OR systematic* PRE/0 overview[*3] OR systematic* PRE/0 review[*3])/ti OR (meta-analysis OR systematic review)/de OR (meta-analysis OR systematic review)/type OR cochrane database syst rev/so OR review/ti OR review/de OR review/type	Sans limite – 05/2021	42

de : descripteur ; ti : titre ; ab : résumé ; mc : mot-clé auteur ; * : troncature ; type : type de publication ; so : nom du journal

Annexe 2. Consultation des parties prenantes par questionnaire

Courrier d'introduction



Développer la qualité dans le champ
sanitaire, social et médico-social

Service Evaluation des actes professionnels

Docteur Cédric CARBONNEIL
Chef de service

Secrétariat
Suzie DALOUR

Organisme
Responsables
Adresse
CP VILLE

N/Réf. : DEMESP/SEAP/CC/DJD/AF/SD/21.0025

Saint-Denis, le 27 octobre 2021

Objet : Consultation en tant que partie prenante pour recueillir son point de vue sur les examens permettant l'exploration des différents composants du système du complément

Messieurs les Responsables,

La HAS a débuté l'évaluation des examens permettant l'exploration des différents composants du système du complément, en vue de faire évoluer leur modalité de prise en charge financière par l'Assurance maladie.

Actuellement, la plupart de ces examens sont pris en charge *via* l'inscription d'actes sur la Liste complémentaire (LC) ou sur le Référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN), ce qui limite cette prise en charge financière aux laboratoires de biologie médicale appartenant à un établissement de santé. Seuls quatre examens sont inscrits sur la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM), sans donc que cette limite s'opère. La liste des actes de la LC, du RIHN et de la NABM est en annexe I de cette lettre.

Pour chacun des examens permettant l'exploration des différents composants du système du complément, l'objectif de l'évaluation de la HAS est de déterminer :

- s'il fait partie de la prise en charge médicale « standard » du patient « habituel » atteint de telle ou telle maladie ;
- s'il fait partie de prises en charge médicales « exceptionnelles » de patients « particuliers » atteints de telle ou telle maladie, ou que la recherche est encore en cours pour définir son intérêt médical ;
- ou encore s'il ne fait en aucun cas partie de la prise en charge médicale de telle ou telle maladie, c'est-à-dire quel que soit le patient et quelle que soit la forme de la maladie.

La HAS a d'ores et déjà réalisé un premier recensement des recommandations de bonne pratique, conférences de consensus et autres documents de même ordre, concernant différentes maladies liées à un déficit ou à une dérégulation du système du complément, afin de rechercher ceux traitant de ces examens.

5 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX - Tél. : +33(0) 1 55 93 70 00 - Fax : +33(0) 1 55 93 74 00
www.has-sante.fr - N° SIRET : 110 000 445 00020 - code APE : 8411 Z

Cette recherche, couplée aux volumes de réalisation des actes inscrits (volumes issus des bases de remboursement du ministère pour la LC et le RIHN, et de la Caisse nationale d'assurance maladie pour la NABM) a permis de classer ces examens en trois groupes :

- groupe 1 : les examens explicitement retenus par ces documents, et qui sont inclus dans des actes avec des volumes importants de réalisation¹ ;
- groupe 2 : les examens explicitement non retenus ou ne figurant pas dans ces documents, et sont inclus dans des actes avec des volumes faibles à très faibles de réalisation ;
- groupe 3 : les autres, c'est-à-dire en général ceux ne figurant pas dans ces documents, et qui sont inclus dans des actes avec des volumes intermédiaires de réalisation.

La HAS souhaiterait maintenant recueillir le point de vue des organismes professionnels et des institutions concernés par ces examens et/ou ces maladies (voir listes en annexe II et III), sur ces différents examens et sur ce classement, encore provisoire à ce stade. Pour ce faire, il est demandé à chacun de ces organismes professionnels et institutions, de :

- prendre connaissance du document récapitulatif joint qui liste les maladies, les recommandations identifiées par la HAS et le classement provisoire en trois groupes des examens ;
- répondre aux questions contenues dans ce document ;
- désigner une personne pour, dans le cas où les réponses écrites à ces questions ne seraient pas suffisantes pour conclure, participer à une réunion avec la HAS ; à cette réunion assisteraient les différents organismes professionnels et institutions concernés par telle ou telle maladie.

À noter que ce document concerne toutes les situations médicales identifiées à ce stade ; il a cependant été envoyé à l'ensemble des organismes professionnels et institutions, chacun répondant aux situations médicales qui le concernent.

S'agissant d'un document provisoire, nous vous remercions de respecter sa confidentialité et de ne pas le diffuser.

Nous vous précisons que les organismes professionnels et institutions ainsi interrogés le sont en tant que partie prenante, au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013 ; il est donc attendu une réponse qui soit le point de vue général de cet organisme ou institution, et non la position individuelle d'une personne, fût-elle experte.

Dans le cas où vous désigneriez un/des représentant(s), autre(s) que vous-même, pour exprimer le point de vue général de votre organisme ou institution, pour répondre au questionnaire et/ou pour participer à la réunion postérieure, nous vous demandons de bien vouloir vous assurer au préalable qu'ils n'ont, pas plus que vous-même, d'intérêts personnels qu'ils pourraient faire valoir au détriment ou en complément de ceux de votre organisme ou institution.

Nous souhaiterions que vous répondiez, **avant le lundi 29 novembre 2021**, par voie électronique.

Nous nous permettons d'attirer votre attention sur l'importance de l'argumentation accompagnant vos réponses. Nous vous signalons que le point de vue que votre organisme ou institution aura exprimé, sera intégré *in extenso* dans la version finale du rapport de la HAS, qui sera rendue publique.

¹ Certains actes de la LC et du RIHN regroupent en effet l'examen de plusieurs composants du complément, par exemple l'acte de la LC dont le code est K196 et le libellé « C1r, C1s, C2, MBL, antigénémie (par protéine) » ; les volumes de réalisation fournis sont globaux et ne distinguent pas les différents composants.

Si vous souhaitez ne pas répondre, pourriez-vous nous l'indiquer par simple courrier électronique envoyé à l'adresse indiquée ci-dessus.

Vous remerciant par avance pour votre réponse, nous vous prions d'agréer, Messieurs les Responsables, l'assurance de notre considération distinguée.

Dr Cédric CARBONNEIL

Chef de service

Pièce jointe :
- document récapitulatif

**Examens permettant l'exploration des différents composants
du système du complément**

Annexe I : Liste des actes de la Liste complémentaire (LC), du Référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN), et de la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM)

Liste	Code	Libellé
LC	K025	AP50 ou AH50 par réaction d'hémolyse
LC	K026	C3 nephritic factor (Ac anti C3 convertase alterne) par technique hémolytique
LC	K032	Dosage fonctionnel de C1 inhibiteur
LC	K033	Dosage fonctionnel de C2
LC	K034	Dosage fonctionnel de C4
LC	K035	Dosage fonctionnel du facteur H
LC	K036	Dosage fonctionnel du facteur I
LC	K038	Facteur B antigénémie
LC	K044	Phénotypage du composant C4 (protéines du complément)
LC	K135	Immunoblot anti-C1 inhibiteur
LC	K137	Mannan Binding Lectin (MBL) (dosage fonctionnel)
LC	K156	Dépistage des déficits d'interaction du facteur H aux surfaces
LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)
LC	K196	C1r, C1s, C2, MBL, antigénémie (par protéine)
LC	K198	Dosage du complément total, voie classique, voie des lectines et voie alterne par technique non hémolytique : par dosage
LC	K199	Recherche et quantification d'anticorps anti-protéine du complément : anti-C1q, anti-C1inh ou anti-Facteur H (par protéine cible et par isotype)
RIHN	K197	Dosages des fragments d'activation du Complément, C5a, C3a, soluble C5b9, Bb (par protéine)
NABM	O316	Dosage sanguin du complément CH50 par réaction d'hémolyse
NABM	1810	Dosage sanguin de la protéine C1 inhibiteur par immunoprécipitation
NABM	1811	Dosage sanguin de la protéine C3 par immunoprécipitation
NABM	1812	Dosage sanguin de la protéine C4 par immunoprécipitation

Annexe II : Liste des maladies liées à un déficit ou à une dérégulation du système du complément, identifiées à ce stade

- Syndrome hémolytique et urémique atypique
- Glomérulonéphrite à dépôts de C3
- Suivi d'un patient traité par Eculizumab
- Lupus érythémateux disséminé
- Vascularite hypocomplémentémique
- Cryoglobulinémie
- Angioedème bradykinique
- Déficit immunitaire primitif
- Dégénérescence maculaire liée à l'âge

Annexe III : Liste des organismes professionnels et institutions sollicités

- Conseil national professionnel (CNP) d'allergologie
- CNP de biologie médicale
- CNP de dermatologie et vénérologie
- CNP des maladies infectieuses et tropicales - Fédération française d'infectiologie
- Collège de médecine générale
- CNP de médecine intensive-réanimation
- CNP de médecine interne
- CNP de médecine d'urgence
- CNP de néphrologie
- CNP d'ophtalmologie
- CNP de pédiatrie
- CNP de rhumatologie

- Centre national de référence des angioedèmes (CREAK), CHU de Grenoble
- Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH), Hôpital Necker - APHP
- Filière de Santé *Orphan kidney diseases* (ORKiD), CHU de Montpellier

- Laboratoire de biologie médicale de référence (LBMR) en matière d'exploration du complément, HEGP - APHP
- LBMR en matière de pathologies liées au système du complément, CHU de Lille
- LBMR en matière de pathologies liées au système du complément et en matière d'angioedème bradykinique, CHU de Grenoble

Questionnaire adressé aux parties prenantes



DOCUMENT RÉCAPITULATIF « EXAMENS PERMETTANT L'EXPLORATION DES DIFFÉRENTS COMPOSANTS DU SYSTÈME DU COMPLÉMENT »

Octobre 2021

Nous vous prions d'abord de lire la lettre d'accompagnement jointe.

Ce document est organisé par sections :

- neuf consacrées chacune à une maladie en lien avec un déficit ou une dérégulation du système du complément, qui contient :
 - le nom de la maladie (ou de la situation clinique),
 - les principales spécialités impliquées dans leur prise en charge médicale,
 - les recommandations de bonne pratique ou documents équivalents ayant servi à établir les trois groupes d'examens relatifs à l'exploration des différents composants du complément,
 - un tableau contenant les examens du groupe 1¹ et le cas échéant, un autre pour le groupe 3²,
 - des questions destinées aux organismes professionnels (ceux des spécialités indiquées mais éventuellement d'autres s'ils le souhaitent) et aux institutions ;
- une section consacrée à la comparaison entre technique hémolytique et ELISA ;
- une section consacrée aux examens du groupe 2³ avec leur liste et des questions aux organismes professionnels et institutions ;
- une section pour les éventuelles situations non traitées dans les sections précédentes : autres maladies, autres composants du complément, autres techniques d'explorations... ;
- une section pour indiquer le nom de(s) représentant(s) des organismes professionnels et institutions pour d'éventuelles réunions ultérieures ;
- une section pour des commentaires libres.

Comme indiqué dans la lettre d'accompagnement :

- veuillez argumenter et référencer au mieux vos réponses ;
- ces réponses seront incluses dans le rapport de la HAS et donc rendues publiques ;

¹ Groupe 1 : examens explicitement retenus dans les recommandations de bonne pratique (ou documents équivalents) et qui sont inclus dans des actes avec des volumes importants de réalisation (données du ministère ou de l'Assurance maladie).

² Groupe 3 : examens ne figurant pas dans ces documents, et qui sont inclus dans des actes avec des volumes intermédiaires de réalisation.

³ Groupe 2 : examens explicitement non retenus ou ne figurant pas dans ces documents, et qui sont inclus dans des actes avec des volumes faibles à très faibles de réalisation.

- la date limite de réponse est le **29 novembre 2021** ;
- votre réponse est à retourner par voie électronique.

La HAS remercie par avance votre organisme professionnel/institution pour le temps qu'il/elle consacrera à répondre à ce questionnaire.

Nom de l'organisme professionnel / institution :

SOMMAIRE

1. Syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa)	4
2. Glomérulonéphrite à dépôts de C3 (GNC3)	6
3. Suivi d'un patient traité par Eculizumab (SOLIRIS®)	8
4. Lupus érythémateux disséminé	10
5. Vascularite hypocomplémentémique (VH)	11
6. Cryoglobulinémie (CG)	12
7. Angioœdème bradykinique (AB)	13
8. Déficits immunitaires primitifs (DIP)	14
9. Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)	16
10. Examens du groupe 2	17
11. Techniques de laboratoire : ELISA vs technique hémolytique	18
12. Situations (maladies ou examens) non encore traitées	19
13. Nom et coordonnées du/des représentant(s) de votre organisme professionnel ou de votre institution	20
14. Commentaires libres	21

1. Syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa)

Principales spécialités impliquées : biologie médicale, néphrologie, pédiatrie

Documents identifiés : *Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference, 2017*⁴ ; Protocole national de diagnostic et de soins du syndrome hémolytique et urémique, 2021⁵.

Selon ces documents, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les sept examens suivants appartiennent au groupe 1¹ :

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N EdS ⁹
C3	NABM	1811	Dosage sanguin de la protéine C3 par immunoprécipitation	111 430	?
C4	NABM	1812	Dosage sanguin de la protéine C4 par immunoprécipitation	107 739	?
Facteur H	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
Facteur I	LC	K194	<i>Idem</i>	19 573	173
CH50	NABM	0316	Dosage sanguin du complément CH50 par réaction d'hémolyse	89 232	?
AH50	LC	K025	AP50 ou AH50 par réaction d'hémolyse	6 015	61
Ac anti-Fact H	LC	K199	Recherche et quantification d'anticorps anti-protéine du complément : anti-C1q, anti-C1inh ou anti-Facteur H (par protéine cible et par isotype)	5 225	124

→ Sur cette base, il pourrait être considéré que ces sept examens sont à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de SHUa.

A1 Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que ces sept examens font partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de SHUa ?

Si oui, merci de compléter le tableau 1 ci-dessous.

Si non, merci de compléter le tableau 2 ci-dessous.

⁴ Goodship *et al.*, *Kidney Int* 2017;91(3):539-51.

⁵ Centres de référence des maladies rénales et des microangiopathies thrombotiques.

⁶ NABM : Nomenclature des actes de biologie médicale ; LC : Liste complémentaire ; RIHN : Référentiel des actes innovants hors nomenclature.

⁷ De nombreux actes de la LC et du RIHN ne sont pas spécifiques d'un seul composant du complément.

⁸ Volume de réalisation France entière, en 2019 pour la NABM, en 2018 pour la LC et le RIHN (dernière année transmise).

⁹ Nombre d'établissements de santé où l'acte a été codé, France entière et 2018, uniquement pour la LC et le RIHN.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

NB : dans ces deux références, a aussi été identifié le dosage du MCP/CD46, inscrit ni sur la LC, le RIHN ou la NABM. Si votre organisme professionnel ou institution considère effectivement que ce dosage fait partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de SHUa, vous pouvez l'indiquer dans la section ci-dessous, intitulée « Situations (maladies ou examens) non encore traitées »

Selon ces mêmes deux documents, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les six examens suivants appartiennent au groupe 3² :

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N EdS ⁹
Facteur B	LC	K038	Facteur B antigénémie	4 410	30
C5	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
Properdine	LC	K194	Idem	19 573	173
Bb	RIHN	K197	Dosages des fragments d'activation du Complément, C5a, C3a, soluble C5b9, Bb (par protéine)	1 461	61
sC5b-9	RIHN	K197	Idem	1 461	61
Facteur H (dos fonctionnel)	LC	K035	Dosage fonctionnel du facteur H	183	18

- Ces éléments ne suffisent pas à donner des indications quant à la place ou à l'absence de place de ces six examens dans la prise en charge médicale des patients atteints de SHUa.

- A2** Quelle est selon votre organisme professionnel/institution, la place de ces six examens dans la prise en charge médicale des patients atteints de SHUa ? Par ex., pourraient-ils appartenir à une des catégories suivantes :
- a) à la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de SHUa ?
 - b) à des prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de SHUa ?
 - c) les recherches visant à définir son intérêt médical dans le SHUa sont encore en cours ?
 - d) il ne fait en aucun cas partie de la prise en charge médicale des patients atteints de SHUa (c'est-à-dire quel que soit le patient, quelle que soit la forme du SHUa) ?

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

2. Glomérulonéphrite à dépôts de C3 (GNC3)

Principales spécialités impliquées : biologie médicale, néphrologie

Conférence identifiée : *Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference, 2017⁴*.

Selon cette conférence, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les sept examens suivants appartiennent au groupe 1¹ :

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N EdS ⁹
C3	NABM	1811	Dosage sanguin de la protéine C3 par immunoprécipitation	111 430	?
C4	NABM	1812	Dosage sanguin de la protéine C4 par immunoprécipitation	107 739	?
Facteur H	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
Facteur I	LC	K194	<i>Idem</i>	19 573	173
CH50	NABM	0316	Dosage sanguin du complément CH50 par réaction d'hémolyse	89 232	?
AH50	LC	K025	AP50 ou AH50 par réaction d'hémolyse	6 015	61
Ac anti-Fact H	LC	K199	Recherche et quantification d'anticorps anti-protéine du complément : anti-C1q, anti-C1inh ou anti-Facteur H (par protéine cible et par isotype)	5 225	124

- Sur cette base, il pourrait être considéré que ces sept examens sont à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de GNC3.

B1 Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que ces sept examens font partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de GNC3 ?

Si oui, merci de compléter le tableau 1 ci-dessous.

Si non, merci de compléter le tableau 2 ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

Selon cette même conférence, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les sept examens suivants appartiennent au groupe 3² :

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N EdS ⁹
Facteur B	LC	K038	Facteur B antigénémie	4 410	30
C5	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N EdS ⁹
Properdine	LC	K194	<i>Idem</i>	19 573	173
Bb	RIHN	K197	Dosages des fragments d'activation du Complément, C5a, C3a, soluble C5b9, Bb (par protéine)	1 461	61
sC5b-9	RIHN	K197	<i>Idem</i>	1 461	61
Facteur H (dos fonctionnel)	LC	K035	Dosage fonctionnel du facteur H	183	18
C3Nef	LC	K026	C3 nephritic factor (Ac anti C3 convertase alterne) par technique hémolytique	791	63

- Ces éléments ne suffisent pas à donner des indications quant à la place ou à l'absence de place de ces sept examens dans la prise en charge médicale des patients atteints de GNC3.

- B2** Quelle est selon votre organisme professionnel/institution, la place de ces sept examens dans la prise en charge médicale des patients atteints de GNC3 ? Par ex., pourraient-ils appartenir à une des catégories suivantes :
- a) à la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de GNC3 ?
 - b) à des prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de GNC3 ?
 - c) les recherches visant à définir son intérêt médical dans la GNC3 sont encore en cours ?
 - d) il ne fait en aucun cas partie de la prise en charge médicale des patients atteints de GNC3 (c'est-à-dire quel que soit le patient, quelle que soit la forme de GNC3) ?

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

NB : dans cette référence, ont aussi été identifiés d'autres dosages (C3b, C3c, C4nef, C5nef, anti-Fact B) inscrits ni sur la LC, le RIHN ou la NABM. Si votre organisme professionnel ou institution considère qu'ils font partie d'une des prises en charge médicales de la GNC3 (a, b, c, d), vous pouvez l'indiquer dans la section ci-dessous, intitulée « Situations (maladies ou examens) non encore traitées ».

3. Suivi d'un patient traité par Eculizumab (SOLIRIS®)

Principales spécialités impliquées : biologie médicale, néphrologie

Conférence identifiée : *Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference, 2017*⁴.

Selon cette conférence, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les deux examens suivants appartiennent au groupe 1¹ :

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N EdS ⁹
CH50	NABM	0316	Dosage sanguin du complément CH50 par réaction d'hémolyse	89 232	?
AH50	LC	K025	AP50 ou AH50 par réaction d'hémolyse	6 015	61

- Sur cette base, il pourrait être considéré que ces deux examens sont à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel traité par Eculizumab.

C1 Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que ces deux examens font partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel traité par Eculizumab ?
Si oui, merci de compléter le tableau 1 ci-dessous.
Si non, merci de compléter le tableau 2 ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

Selon cette même conférence, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les deux examens suivants appartiennent au groupe 3² :

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N EdS ⁹
C5 libre	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
sC5b-9	RIHN	K197	Dosages des fragments d'activation du Complément, C5a, C3a, soluble C5b9, Bb (par protéine)	1 461	61

- Ces éléments ne suffisent pas à donner des indications quant à la place ou à l'absence de place de ces deux examens dans la prise en charge médicale des patients traités par Eculizumab.

C2 Quelle est selon votre organisme professionnel/institution, la place de ces deux examens dans la prise en charge médicale des patients traités par Eculizumab ? Par ex., pourraient-ils appartenir à une des catégories suivantes :

8

- a) à la prise en charge médicale standard du patient habituel traités par Eculizumab ?
- b) à des prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers traités par Eculizumab ?
- c) les recherches visant à définir son intérêt médical dans le suivi du traitement par Eculizumab sont encore en cours ?
- d) il ne fait en aucun cas partie de la prise en charge médicale des patients traités par Eculizumab (c'est-à-dire quel que soit le patient) ?

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

4. Lupus érythémateux disséminé

Principales spécialités impliquées : biologie médicale, dermatologie, médecine interne, néphrologie, rhumatologie

Recommandations de bonne pratique identifiées : *The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults*, 2018 ; *Canadian Rheumatology Association Recommendations for the Assessment and Monitoring of Systemic Lupus Erythematosus*, 2018 ; *Diagnosis, Monitoring, and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines*, 2015¹⁰.

Selon ces trois recommandations, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les deux examens suivants appartiennent au groupe 1¹ :

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte	Volume ⁸
C3	NABM	1811	Dosage sanguin de la protéine C3 par immunoprécipitation	111 430
C4	NABM	1812	Dosage sanguin de la protéine C4 par immunoprécipitation	107 739

- Sur cette base, il pourrait être considéré que ces deux examens sont à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de lupus.

D1 | **Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que ces deux examens font partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de lupus ?**

Si oui, merci de compléter le tableau 1 ci-dessous.

Si non, merci de compléter le tableau 2 ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

¹⁰ Gordon C *et al.*, *Rheumatol* 2018;57(1):e1-e45 ; Keeling *et al.*, *J rheumatol* 2018;45(10):1426-39 ; Tunncliffe *et al.*, *Arthritis Care Res* 2015;67(10):1440-52.

5. Vascularite hypocomplémentémique (VH)

Principales spécialités impliquées : biologie médicale, dermatologie, médecine interne, néphrologie, rhumatologie

Revue générale et cohorte française identifiées : *Diagnosis and management of leukocytoclastic vasculitis*, 2021¹¹ ; *French nationwide study, French Vasculitis Study Group*, 2015¹².

Selon ces deux références, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les quatre examens suivants appartiennent au groupe 1¹ :

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N Eds ⁹
C3	NABM	1811	Dosage sanguin de la protéine C3 par immunoprécipitation	111 430	?
C4	NABM	1812	Dosage sanguin de la protéine C4 par immunoprécipitation	107 739	?
C1q	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
Ac anti-C1q	LC	K199	Recherche et quantification d'anticorps anti-protéine du complément : anti-C1q, anti-C1inh ou anti-Facteur H (par protéine cible et par isotype)	5 225	124

- Sur cette base, il pourrait être considéré que ces quatre examens sont à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de VH.

E1 | **Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que ces quatre examens font partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de VH ?**
Si oui, merci de compléter le tableau 1 ci-dessous.
Si non, merci de compléter le tableau 2 ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

¹¹ Fraticelli *et al.*, Intern Emerg Med 2021;16:831-41.

¹² Jachiet *et al.*, Arthritis Rheumatol 2015;67(2):527-34.

6. Cryoglobulinémie (CG)

Principales spécialités impliquées : biologie médicale, dermatologie, médecine interne, néphrologie, rhumatologie

Document identifiée : fiche Orphanet - Cryoglobulinémie simple, 2008¹³.

Selon cette fiche, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les trois examens suivants appartiennent au groupe 1¹ :

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte	Volume ⁸
C3	NABM	1811	Dosage sanguin de la protéine C3 par immunoprécipitation	111 430
C4	NABM	1812	Dosage sanguin de la protéine C4 par immunoprécipitation	107 739
CH50	NABM	0316	Dosage sanguin du complément CH50 par réaction d'hémolyse	89 232

- Sur cette base, il pourrait être considéré que ces trois examens sont à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de CG.

F1 | **Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que ces trois examens font partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de CG ?**

Si oui, merci de compléter le tableau 1 ci-dessous.

Si non, merci de compléter le tableau 2 ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

¹³ Orphanet. Cryoglobulinémie simple. ORPHA:91139 [En ligne] Ferri, 2008.

7. Angioedème bradykinique (AB)

Principales spécialités impliquées : allergologie, biologie médicale, médecine intensive-réanimation, médecine d'urgence

Recommandations de bonne pratique identifiées : Diagnostic biologique des angioedèmes bradykiniques : les recommandations du Centre de référence national des angioedèmes, 2019 ; *US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board* 2020 ; *Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema*, 2021 ; *The international World Allergy Organization/European Academy of Allergy and Clinical Immunology guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update*, 2018¹⁴.

Selon ces trois recommandations, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les quatre examens suivants appartiennent au groupe 1¹ :

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N Eds ⁹
C1 inhibiteur, dosage pondéral	NABM	1810	Dosage sanguin de la protéine C1 inhibiteur par immunoprécipitation	10 377	?
C1 inhibiteur, dosage fonctionnel	LC	K032	Dosage fonctionnel de C1 inhibiteur	63 381	213
C1q	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
Ac anti-C1inh	LC	K199	Recherche et quantification d'anticorps anti-protéine du complément : anti-C1q, anti-C1inh ou anti-Facteur H (par protéine cible et par isotype)	5 225	124

- Sur cette base, il pourrait être considéré que ces quatre examens sont à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint d'AB.

G1 Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que ces quatre examens font partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint d'AB ?

Si oui, merci de compléter le tableau 1 ci-dessous.

Si non, merci de compléter le tableau 2 ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

¹⁴ Bouillet *et al.*, Presse medicale, 2019;48(1 Pt 1):55-62 ; Busse *et al.*, J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Jan;9(1):132-150.e3. ; Maurer *et al.*, Allergy 2018;73(8):1575-96.

8. Déficits immunitaires primitifs (DIP)

Principales spécialités impliquées : biologie médicale, maladies infectieuses et tropicales, médecine générale, médecine intensive - réanimation, médecine interne et immunologie clinique, médecine d'urgence, pédiatrie

Recommandation de bonne pratique identifiée : *Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management, 2020*¹⁵.

Selon cette recommandation, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les 28 examens suivants appartiennent au groupe 1¹ :

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N Eds ⁹
1^{ère} intention					
CH50	NABM	0316	Dosage sanguin du complément CH50 par réaction d'hémolyse	89 232	?
AH50	LC	K025	AP50 ou AH50 par réaction d'hémolyse	6 015	61
Voie des lectines	LC	K198	Dosage du complément total, voie classique, voie des lectines et voie alterne par technique non hémolytique : par dosage	23 279	37
2^{ème} intention, si CH50 bas					
C1q	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
C1s	LC	K196	C1r, C1s, C2, MBL, antigénémie (par protéine)	4 510	33
C1r	LC	K196	<i>idem</i>	4 510	33
2^{ème} intention, si CH50 et voie des lectines bas					
C2	LC	K196	C1r, C1s, C2, MBL, antigénémie (par protéine)	4 510	33
C4	NABM	1812	Dosage sanguin de la protéine C4 par immunoprécipitation	107 739	?
2^{ème} intention, si voie des lectines basse					
MBL	LC	K196	C1r, C1s, C2, MBL, antigénémie (par protéine)	4 510	33
2^{ème} intention, si AH50 bas					
Facteur B	LC	K038	Facteur B antigénémie	4 410	30
Properdine	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
Facteur H	LC	K194	<i>idem</i>	19 573	173
Facteur I	LC	K194	<i>idem</i>	19 573	173

¹⁵ Brodzski *et al.*, J Clin Immunol 2020;40(4):576-91.

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N Eds ⁹
2^{ème} intention, si plusieurs voies diminuées					
C3	NABM	1811	Dosage sanguin de la protéine C3 par immunoprécipitation	111 430	?
C5	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
C6	LC	K194	<i>idem</i>	19 573	173
C7	LC	K194	<i>idem</i>	19 573	173
C8	LC	K194	<i>idem</i>	19 573	173
C9	LC	K194	<i>idem</i>	19 573	173
2^{ème} intention, si déficit de plus d'un composant					
Facteur H	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
Facteur I	LC	K194	<i>idem</i>	19 573	173
C1 inhibiteur	NABM	1810	dosage sanguin de la protéine C1 inhibiteur par immunoprécipitation	10 377	?
Ac anti-Fact H	LC	K199	Recherche et quantification d'anticorps anti-protéine du complément : anti-C1q, anti-C1inh ou anti-Facteur H (par protéine cible et par isotype)	5 225	124
C3nef	LC	K026	C3 nephritic factor (Ac anti C3 convertase alterne) par technique hémolytique	791	63
2^{ème} intention, si aucun déficit - marqueurs d'activation					
sC5b-9	RIHN	K197	Dosages des fragments d'activation du Complément, C5a, C3a, soluble C5b9, Bb (par protéine)	1 461	61
C3a	RIHN	K197	<i>idem</i>	1 461	61
C5a	RIHN	K197	<i>idem</i>	1 461	61
Bb	RIHN	K197	<i>idem</i>	1 461	61

➔ Sur cette base, il pourrait être considéré que ces examens sont à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint d'un DIP.

H1 **Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que ces examens font partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint d'un DIP ?**

Si oui, merci de compléter le tableau 1 ci-dessous.

Si non, merci de compléter le tableau 2 ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

NB : dans cette recommandation, ont aussi été identifiés d'autres dosages (MASP 1/2, Fact D, anti-Fact B, anti-C4nef, C4a, C4d, C3d, iC3B, Ba et C3 convertase) inscrits ni sur la LC, le RIHN ou la NABM. Si votre organisme professionnel ou institution considère effectivement qu'ils font partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de DIP, vous pouvez l'indiquer dans la section ci-dessous, intitulée « Situations (maladies ou examens) non encore traitées ».

9. Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)

Principales spécialités impliquées : biologie médicale, ophtalmologie

Recommandations de bonne pratique et autres documents identifiés : *American Academy of Ophthalmology. Age-Related Macular Degeneration Preferred Practice Pattern®*, 2019 ; *National Institute for Health and Care Excellence. Age-related macular degeneration*, 2018¹⁶.

Aucune de ces deux recommandations n'évoque des explorations du complément dans la prise en charge des patients atteints de DMLA, y compris pour des cas particuliers.

- Sur cette base, il pourrait être considéré que l'exploration du complément ne fait pas partie de la prise en charge médicale des patients atteints de DMLA, y compris pour des cas particuliers.

- 11 **Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que l'exploration du complément ne fait pas partie de la prise en charge médicale des patients atteints de DMLA, y compris pour des cas particuliers ?**
Oui (= il n'en fait pas partie).
Non (= si, il en fait partie), merci de compléter le tableau ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

¹⁶ AAO. *Age-Related Macular Degeneration Preferred Practice Pattern®*. San Francisco: AAO; 2019 ; NICE. *Age-related macular degeneration*. London: NICE; 2018.

10. Examens du groupe 2

Principales spécialités impliquées : toutes

Ce groupe est constitué par les examens inscrits sur la Liste complémentaire (LC), et qui :

- sont explicitement non retenus dans les recommandations de bonne pratique ou documents équivalents, ou n'y figurent pas ;
- et sont inclus dans des actes avec des volumes faibles à très faibles de réalisation.

Il s'agit des huit examens suivants :

Liste	Code ⁶	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N EdS ⁹
LC	K033	Dosage fonctionnel de C2	238	31
LC	K034	Dosage fonctionnel de C4	164	11
LC	K036	Dosage fonctionnel du facteur I	79	3
LC	K044	Phénotypage du composant C4 (protéines du complément)	1	1
LC	K135	Immunoblot anti-C1 inhibiteur	114	31
LC	K137	Mannan Binding Lectin (MBL) (dosage fonctionnel)	24	5
LC	K156	Dépistage des déficits d'interaction du facteur H aux surfaces	2	2
LC	K194	C4Bp	19 573 ¹⁷	173

- Sur cette base, il peut être considéré que ces huit examens ne sont pas à réaliser - ni dans la prise en charge médicale standard de patients habituels, ni dans des prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers - et qu'ils ne font pas l'objet de recherche en cours (quelle que soit la maladie).

J1 Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que ces huit examens ne font pas partie ni de la prise en charge médicale standard de patients habituels, ni de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers (quelle que soit la maladie) ? Et qu'ils ne font pas l'objet de recherche en cours ?

Oui (= ils n'en font pas partie).

Non (= si, ils en font partie), merci de compléter le tableau ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

¹⁷ Ce volume de réalisation (et le nombre d'établissement de la colonne suivante) correspond à l'ensemble des dosages contenus dans cet acte K194 (C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine).

11. Techniques de laboratoire : ELISA vs technique hémolytique

Principales spécialités impliquées : biologie médicale

Constat : certains actes précisent la technique à employer pour l'examen, qui peut être la technique hémolytique ou la technique non hémolytique (ELISA).

K1 Quel est le bénéfice de l'ELISA vs la technique hémolytique ?

Réponse : merci d'apporter une réponse par composant si nécessaire

12. Situations (maladies ou examens) non encore traitées

Principales spécialités impliquées : toutes

- L1 Y aurait-il d'autres maladies/indications que celles traitées dans les sections précédentes, pour lesquelles des explorations du complément seraient à réaliser selon votre organisme professionnel/institution ?
Si oui, merci de compléter le tableau ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par maladie/indication, et par examen

- L2 Y aurait-il d'autres composants du système du complément que ceux déjà traités dans ce document, qui dans certaines maladies/indications seraient à explorer selon votre organisme professionnel/institution ?
Si oui, merci de compléter le tableau ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen et par maladie/indication

- L3 Y aurait-il d'autres manières (techniques) d'explorer (rechercher, doser) les composants du système du complément qui dans certaines maladies/indications, seraient à utiliser selon votre organisme professionnel/institution ?
Si oui, merci de compléter le tableau ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen et par maladie/indication

13. Nom et coordonnées du/des représentant(s) de votre organisme professionnel ou de votre institution

Principales spécialités impliquées : toutes

Dans l'hypothèse où les réponses écrites des différents organismes professionnels ou institutions ne suffiraient pas à clarifier la position de certains examens dans certaines maladies, la HAS organisera des réunions (en présence ou à distance) pour continuer la discussion.

Dans cette hypothèse, quelle serait la personne qui représenterait votre organisme professionnel/institution ? Plusieurs personnes peuvent être indiquées dans le cas de thèmes différents.

Titre Prénom Nom :

Lieu d'exercice et adresse :

Adresse électronique :

N° de tél :

Thème :

Titre Prénom Nom :

Lieu d'exercice et adresse :

Adresse électronique :

N° de tél :

Thème :

Titre Prénom Nom :

Lieu d'exercice et adresse :

Adresse électronique :

N° de tél :

Thème :

14. Commentaires libres

Principales spécialités impliquées : toutes

M1	Votre organisme professionnel/institution aurait-il/elle des commentaires, des remarques... à faire sur ce sujet des explorations des différents composants du système du complément ?
-----------	--

	Réponse :
--	-----------



DOCUMENT RÉCAPITULATIF « EXAMENS PERMETTANT L'EXPLORATION DES DIFFÉRENTS COMPOSANTS DU SYSTÈME DU COMPLÉMENT »

Octobre 2021

Nom de l'organisme professionnel / institution : CEREDIH

SOMMAIRE

- | | |
|--|---|
| 1. Déficits immunitaires primitifs (DIP) | 2 |
|--|---|

1. Déficits immunitaires primitifs (DIP)

Principales spécialités impliquées : biologie médicale, maladies infectieuses et tropicales, médecine générale, médecine intensive - réanimation, médecine interne et immunologie clinique, médecine d'urgence, pédiatrie

Recommandation de bonne pratique identifiée : *Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management, 2020*¹.

Selon cette recommandation, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les 28 examens suivants appartiennent au groupe 1^{Erreur ! Signet non défini.} :

Composant	Liste ^{Erreur ! Signet non défini.}	Code	Libellé de l'acte ^{Erreur ! Signet non défini.}	Volume ^{Erreur ! Signet non défini.}	N Eds ^{Erreur ! Signet non défini.}
1^{ère} intention					
CH50	NABM	0316	Dosage sanguin du complément CH50 par réaction d'hémolyse	89 232	?
AH50	LC	K025	AP50 ou AH50 par réaction d'hémolyse	6 015	61
Voie des lectines	LC	K198	Dosage du complément total, voie classique, voie des lectines et voie alterne par technique non hémolytique : par dosage	23 279	37
2^{ème} intention, si CH50 bas					
C1q	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
C1s	LC	K196	C1r, C1s, C2, MBL, antigénémie (par protéine)	4 510	33
C1r	LC	K196	<i>idem</i>	4 510	33
2^{ème} intention, si CH50 et voie des lectines bas					
C2	LC	K196	C1r, C1s, C2, MBL, antigénémie (par protéine)	4 510	33
C4	NABM	1812	Dosage sanguin de la protéine C4 par immunoprécipitation	107 739	?
2^{ème} intention, si voie des lectines basse					
MBL	LC	K196	C1r, C1s, C2, MBL, antigénémie (par protéine)	4 510	33
2^{ème} intention, si AH50 bas					
Facteur B	LC	K038	Facteur B antigénémie	4 410	30
Properdine	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173

¹ Brodzski *et al.*, J Clin Immunol 2020;40(4):576-91.

Composant	Liste Erreur ! Signet non défini.	Code	Libellé de l'acte Erreur ! Signet non défini.	Volume Erreur ! Signet non défini.	N Erreur ! Signet non défini.
Facteur H	LC	K194	<i>idem</i>	19 573	173
Facteur I	LC	K194	<i>idem</i>	19 573	173
2^{ème} intention, si plusieurs voies diminuées					
C3	NABM	1811	Dosage sanguin de la protéine C3 par immunoprécipitation	111 430	?
C5	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
C6	LC	K194	<i>idem</i>	19 573	173
C7	LC	K194	<i>idem</i>	19 573	173
C8	LC	K194	<i>idem</i>	19 573	173
C9	LC	K194	<i>idem</i>	19 573	173
2^{ème} intention, si déficit de plus d'un composant					
Facteur H	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
Facteur I	LC	K194	<i>idem</i>	19 573	173
C1 inhibiteur	NABM	1810	dosage sanguin de la protéine C1 inhibiteur par immunoprécipitation	10 377	?
Ac anti-Fact H	LC	K199	Recherche et quantification d'anticorps anti-protéine du complément : anti-C1q, anti-C1inh ou anti-Facteur H (par protéine cible et par isotype)	5 225	124
C3nef	LC	K026	C3 nephritic factor (Ac anti C3 convertase alterne) par technique hémolytique	791	63
2^{ème} intention, si aucun déficit - marqueurs d'activation					
sC5b-9	RIHN	K197	Dosages des fragments d'activation du Complément, C5a, C3a, soluble C5b9, Bb (par protéine)	1 461	61
C3a	RIHN	K197	<i>idem</i>	1 461	61
C5a	RIHN	K197	<i>idem</i>	1 461	61
Bb	RIHN	K197	<i>idem</i>	1 461	61

- Sur cette base, il pourrait être considéré que ces examens sont à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint d'un DIP.

H1 Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que ces examens font partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint d'un DIP ?
Si oui, merci de compléter le tableau 1 ci-dessous.
Si non, merci de compléter le tableau 2 ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

Tableau 1

DIP	Composant	Technique	Référence biblio
Dépistage déficit voie classique/voie finale commune	CH50		Standard
Déficit voie classique/voie alterne	C3		Standard
Déficit voie classique/voie alterne	C4		Standard
Dépistage déficit voie classique/voie finale commune	AP50		Standard
Bilan de seconde intention si CH50 et AP50 < 10 %	C5		Standard El Sissy C, Rosain, Brodzski
Bilan de seconde intention si CH50 et AP50 < 10%	C6		Standard El Sissy C, Rosain, Brodzski
Bilan de seconde intention si CH50 et AP50 < 10 %	C7		Standard El Sissy C, Rosain, Brodzski
Bilan de seconde intention si CH50 et AP50 < 10 %	C8		Standard El Sissy C, Rosain, Brodzski
Bilan de seconde intention si CH50 et AP50 < 10 %	C9		Standard El Sissy C, Rosain, Brodzski
Bilan de seconde intention si CH50 < 10 %	C1q		Exceptionnel déficit en C1q El Sissy C, Rosain, Brodzski
Bilan de seconde intention si C3 < 10 %	Facteur H		Exceptionnel déficit en Facteur H El Sissy C, Rosain, Brodzski
Bilan de seconde intention si C3 < 10 %	Facteur I		Exceptionnel déficit en Facteur H
Bilan de seconde intention si C3 < 10 % avec atteinte rénale	C3nef		Exceptionnel El Sissy C, Rosain, Brodzski
Bilan de première ± seconde intention si AP50 < 10 %	Properdine		Exceptionnel déficit en Properdine El Sissy C, Rosain, Brodzski
Bilan de 3 ^{ème} intention si AP50 < 10 %	Facteur B		Exceptionnel déficit en Facteur B
Bilan de 3 ^{ème} intention si AP50 < 10 %	Facteur D		Exceptionnel déficit en Facteur D

El Sissy C, Rosain J, Vieira-Martins P, Bordereau P, Gruber A, Devriese M, de Pontual L, Taha MK, Fieschi C, Picard C, Frémeaux-Bacchi V. Clinical and Genetic Spectrum of a Large Cohort With Total and Sub-total Complement Deficiencies. Front Immunol. 2019 Aug 8;10:1936.

Rosain J, Ngo S, Bordereau P, Poulain N, Roncelin S, Vieira Martins P, DragonDurey MA, Frémeaux-Bacchi V. [Complement deficiencies and human diseases]. Ann Biol Clin (Paris). 2014 May-Jun;72(3):271-80.

Brodzski N, Frazer-Abel A, Grumach AS, Kirschfink M, Litzman J, Perez E, Seppänen MRJ, Sullivan KE, Jolles S. European Society for Immunodeficiencies (ESID) and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management. J Clin Immunol. 2020 May;40(4):576-591.

Tableau 2

DIP	Composant	Technique	Place examen dans la prise en charge médicale*	Argumentaire	Référence biblio
	Voie des lectines			10% de la population normale a un deficit en MBL	
	sC5b-9			Biomarqueurs d'activation du complément, inutile pour le diagnostic de DIP	
	C3a			Biomarqueurs d'activation du complément, inutile pour le diagnostic de DIP	
	C5a			Biomarqueurs d'activation du complément, inutile pour le diagnostic de DIP	
	Bb			Biomarqueurs d'activation du complément, inutile pour le diagnostic de DIP	
	Ac anti Facteur H			Association avec une atteinte rénale (SHU/GC3)	
	Ba			Biomarqueurs d'activation du complément, inutile pour le diagnostic de DIP	

* Par ex., fait-il partie de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de DIP ? Les recherches visant à définir son intérêt médical dans les DIP sont-elles encore en cours ? Ne fait-il en aucun cas partie de la prise en charge médicale des patients atteints de DIP (c'est-à-dire quel que soit le patient, quel que soit le DIP, quelle que soit la forme de DIP) ?

NB : dans cette recommandation, ont aussi été identifiés d'autres dosages (MASP 1/2, Fact D, anti-Fact B, anti-C4nef, C4a, C4d, C3d, iC3B, Ba et C3 convertase) inscrits ni sur la LC, le RIHN ou la NABM. Si votre organisme professionnel ou institution considère effectivement qu'ils font partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de DIP, vous pouvez l'indiquer dans la section ci-dessous, intitulée « Situations (maladies ou examens) non encore traitées ».

Nous ne considérons pas que les marqueurs listés ci-dessus fassent partie de l'arsenal diagnostique de DIP.

DOCUMENT RÉCAPITULATIF « EXAMENS PERMETTANT L'EXPLORATION DES DIFFÉRENTS COMPOSANTS DU SYSTÈME DU COMPLÉMENT »

Octobre 2021

Nom de l'organisme professionnel / institution :
Conseil national professionnel (CNP) d'allergologie

Ce document est organisé par sections :

- * neuf consacrées chacune à une maladie en lien avec un déficit ou une dérégulation du système du complément ;
- * Sections 1-9 : Seule la #7 « Angio-œdème » concerne le CNPA
- ** une section consacrée à la comparaison entre technique hémolytique et ELISA ;
- ** Section 10 : Fait
- *** une section consacrée aux examens du groupe 2¹ avec leur liste et des questions aux organismes professionnels et institutions ;
- *** Section 11 : Ne concerne pas le CNPA
- **** une section pour les éventuelles situations non traitées dans les sections précédentes : autres maladies, autres composants du complément, autres techniques d'explorations... ;
- **** Section 12 : Rien à ajouter
- ***** une section pour indiquer le nom de(s) représentant(s) des organismes professionnels et institutions pour d'éventuelles réunions ultérieures ;
- ***** Section 13 : Nom et coordonnées représentants CNPA pour ce dossier : à compléter
- ***** une section pour des commentaires libres.
- ***** Section 14 : Rien à ajouter

SOMMAIRE

1. Angioœdème bradykinique (AB)	2
2. Examens du groupe 2	4

¹ Groupe 2 : examens explicitement non retenus ou ne figurant pas dans ces documents, et qui sont inclus dans des actes avec des volumes faibles à très faibles de réalisation.

1. Angioedème bradykinique (AB)

Principales spécialités impliquées : allergologie, biologie médicale, médecine intensive-réanimation, médecine d'urgence

Recommandations de bonne pratique identifiées : Diagnostic biologique des angioedèmes bradykiniques : les recommandations du Centre de référence national des angioedèmes, 2019 ; *US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board* 2020 ; *Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema*, 2021 ; *The international World Allergy Organization/European Academy of Allergy and Clinical Immunology guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update*, 2018².

Selon ces trois recommandations, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les quatre examens suivants appartiennent au groupe 1^{Erreur ! Signet non défini.} :

Composant	Liste ^{Erreur ! Signet non défini.}	Code	Libellé de l'acte ^{Erreur ! Signet non défini.}	Volume ^{Erreur ! Signet non défini.}	N Eds ^{Erreur ! Signet non défini.}
C1 inhibiteur, dosage pondéral	NABM	1810	Dosage sanguin de la protéine C1 inhibiteur par immunoprécipitation	10 377	?
C1 inhibiteur, dosage fonctionnel	LC	K032	Dosage fonctionnel de C1 inhibiteur	63 381	213
C1q	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
Ac anti-C1inh	LC	K199	Recherche et quantification d'anticorps anti-protéine du complément : anti-C1q, anti-C1inh ou anti-Facteur H (par protéine cible et par isotype)	5 225	124

- Sur cette base, il pourrait être considéré que ces quatre examens sont à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint d'AB.

² Bouillet *et al.*, *Presse medicale*, 2019;48(1 Pt 1):55-62 ; Busse *et al.*, *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Jan;9(1):132-150.e3. ; Maurer *et al.*, *Allergy* 2018;73(8):1575-96.

G1 Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que ces quatre examens font partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint d'AB ?

OUI MAIS AUSSI LE DOSAGE DU C4 qui est donc ajouté en ligne supplémentaire au Tableau n°1.

**Si oui, merci de compléter le tableau 1 ci-dessous.
Si non, merci de compléter le tableau 2 ci-dessous.**

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

Tableau 1

Composant	Technique	Référence biblio
C1 inh pondéral	néphélométrie (plasma EDTA)	LBMR HEGP et Grenoble
C1inh fonctionnel	ELISA (plasma EDTA) ; dosage chromogénique ; spectrophotométrie à 37°C	WAO/EAACI Guidelines 2017 (Maurer M et al, Allergy 2018); US HAEA Guidelines 2020 (Busse PJ et al, J Allergy Clin Immunol Pract 2021); Recommandations CREAK 2020 (Gobert D et al, Rev Med Int 2020) ; Sites internet des LBMR, notamment LBMR HEGP et LBMR Grenoble
C1q pondéral	néphélométrie (plasma EDTA)	WAO/EAACI Guidelines 2017 (Maurer M et al, Allergy 2018); US HAEA Guidelines 2020 (Busse PJ et al, J Allergy Clin Immunol Pract 2021); Recommandations CREAK 2020 (Gobert D et al, Rev Med Int 2020) ; Sites internet des LBMR, notamment LBMR HEGP
Ac anti-C1inh	ELISA (plasma EDTA)	WAO/EAACI Guidelines 2017 (Maurer M et al, Allergy 2018); US HAEA Guidelines 2020 (Busse PJ et al, J Allergy Clin Immunol Pract 2021); Recommandations CREAK 2020 (Gobert D et al, Rev Med Int 2020) ; Sites internet des LBMR, notamment LBMR HEGP et Grenoble
C4 pondéral	néphélométrie	WAO/EAACI Guidelines 2017 (Maurer M et al, Allergy 2018); US HAEA Guidelines 2020 (Busse PJ et al, J Allergy Clin Immunol Pract 2021)

Tableau 2. Sans objet

2. Examens du groupe 2

Principales spécialités impliquées : toutes

Ce groupe est constitué par les examens inscrits sur la Liste complémentaire (LC), et qui :

- sont explicitement non retenus dans les recommandations de bonne pratique ou documents équivalents, ou n'y figurent pas ;
- et sont inclus dans des actes avec des volumes faibles à très faibles de réalisation.

Il s'agit des huit examens suivants :

Liste	Code Erreur ! Signet non défini.	Libellé de l'acte Erreur ! Signet non défini.	Volume Erreur ! Signet non défini.	N EdS Erreur ! Signet non défini.
LC	K033	Dosage fonctionnel de C2	238	31
LC	K034	Dosage fonctionnel de C4	164	11
LC	K036	Dosage fonctionnel du facteur I	79	3
LC	K044	Phénotypage du composant C4 (protéines du complément)	1	1
LC	K135	Immunoblot anti-C1 inhibiteur	114	31
LC	K137	Mannan Binding Lectin (MBL) (dosage fonctionnel)	24	5
LC	K156	Dépistage des déficits d'interaction du facteur H aux surfaces	2	2
LC	K194	C4Bp	19 573 ³	173

- Sur cette base, il peut être considéré que ces huit examens ne sont pas à réaliser - ni dans la prise en charge médicale standard de patients habituels, ni dans des prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers - et qu'ils ne font pas l'objet de recherche en cours (quelle que soit la maladie).

J1 Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que ces huit examens ne font pas partie ni de la prise en charge médicale standard de patients habituels, ni de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers (quelle que soit la maladie) ? Et qu'ils ne font pas l'objet de recherche en cours ?

Oui (= ils n'en font pas partie).

Non (= si, ils en font partie), merci de compléter le tableau ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

OUI = ILS N'EN FONT PAS PARTIE = S'APPLIQUE A L'ENSEMBLE DES ITEMS DU TABLEAU CI-DESSUS

³ Ce volume de réalisation (et le nombre d'établissement de la colonne suivante) correspond à l'ensemble des dosages contenus dans cet acte K194 (C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine).

Réponse du CNP de biologie médicale



DOCUMENT RÉCAPITULATIF « EXAMENS PERMETTANT L'EXPLORATION DES DIFFÉRENTS COMPOSANTS DU SYSTÈME DU COMPLÉMENT »

Octobre 2021

Nom de l'organisme professionnel / institution :
CNP de biologie médicale

SOMMAIRE

1. Syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa)	3
2. Glomérulonéphrite à dépôts de C3 (GNC3)	7
3. Suivi d'un patient traité par Eculizumab (SOLIRIS®)	11
4. Lupus érythémateux disséminé	13
5. Vascularite hypocomplémentémique (VH)	15
6. Cryoglobulinémie (CG)	17
7. Angioœdème bradykinique (AB)	19
8. Déficits immunitaires primitifs (DIP)	21
9. Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)	26
10. Examens du groupe 2	27
11. Techniques de laboratoire : ELISA vs technique hémolytique	30
12. Situations (maladies ou examens) non encore traitées	32

1. Syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa)

Principales spécialités impliquées : biologie médicale, néphrologie, pédiatrie

Documents identifiés : *Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference, 2017*⁴ ; Protocole national de diagnostic et de soins du syndrome hémolytique et urémique, 2021⁵.

Selon ces documents, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les sept examens suivants appartiennent au groupe 1¹ :

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N EdS ⁹
C3	NABM	1811	Dosage sanguin de la protéine C3 par immunoprécipitation	111 430	?
C4	NABM	1812	Dosage sanguin de la protéine C4 par immunoprécipitation	107 739	?
Facteur H	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
Facteur I	LC	K194	<i>Idem</i>	19 573	173
CH50	NABM	0316	Dosage sanguin du complément CH50 par réaction d'hémolyse	89 232	?
AH50	LC	K025	AP50 ou AH50 par réaction d'hémolyse	6 015	61
Ac anti-Fact H	LC	K199	Recherche et quantification d'anticorps anti-protéine du complément : anti-C1q, anti-C1inh ou anti-Facteur H (par protéine cible et par isotype)	5 225	124

→ Sur cette base, il pourrait être considéré que ces sept examens sont à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de SHUa.

A1 | **Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que ces sept examens font partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de SHUa ?**

Si oui, merci de compléter le tableau 1 ci-dessous.

Si non, merci de compléter le tableau 2 ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

⁴ Goodship *et al.*, *Kidney Int* 2017;91(3):539-51.

⁵ Centres de référence des maladies rénales et des microangiopathies thrombotiques.

⁶ NABM : Nomenclature des actes de biologie médicale ; LC : Liste complémentaire ; RIHN : Référentiel des actes innovants hors nomenclature.

⁷ De nombreux actes de la LC et du RIHN ne sont pas spécifiques d'un seul composant du complément.

⁸ Volume de réalisation France entière, en 2019 pour la NABM, en 2018 pour la LC et le RIHN (dernière année transmise).

⁹ Nombre d'établissements de santé où l'acte a été codé, France entière et 2018, uniquement pour la LC et le RIHN.

Tableau 1

Composant	Technique	Référence biblio
C3	nephelometrie	Lemaire et al ; Fakouri et al ; KDIGO. PNDS
C4	nephelometrie	Lemaire et al ; Fakouri et al ; KDIGO. PNDS
Facteur H	ELISA	Lemaire et al ; Fakouri et al ; KDIGO
Facteur I	ELISA	Lemaire et al ; Fakouri et al ; KDIGO. PNDS
CH50	HEMOLYTIQUE	Peffault de Latour R, PNDS, KDIGO
Ac anti-Fact H	ELISA	Lemaire et al ; Fakouri et al ; KDIGO. PNDS

Lemaire M, et al Inherited Kidney Complement Diseases. Clin J Am Soc Nephrol. 2021 Jun;16(6):942-956.

Fakhouri F et al . Haemolytic uraemic syndrome. Lancet. 2017 Aug 12;390(10095):681-696.

Peffault de Latour R, et al. Assessing complement blockade in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab. Blood. 2015 Jan 29;125(5):775-83. doi: 10.1182/blood-2014-03-560540.

Alternative complement pathway assessment in patients with atypical HUS.

Roumenina LT, Loirat C, Dragon-Durey MA, Halbwachs-Mecarelli L, Sautes-Fridman C, Fremeaux-Bacchi V. J Immunol Methods. 2011 Feb 28;365(1-2):8-26.

Tableau 2

Composant	Technique	Place examen dans la prise en charge médicale*	Argumentaire	Référence biblio
AH50/AP50	Hemolytique	proposé par les industriels pour évaluer l'efficacité du blocage du complément par les inhibiteurs de la voie alterne	N'a pas été évalué par des laboratoires de diagnostic Technique peu sensible	

* Par ex., fait-il partie de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de SHUa ? Les recherches visant à définir son intérêt médical dans le SHUa sont-elles encore en cours ? Ne fait-il en aucun cas partie de la prise en charge médicale des patients atteints de SHUa (c'est-à-dire quel que soit le patient, quelle que soit la forme du SHUa) ?

NB : dans ces deux références, a aussi été identifié le dosage du MCP/CD46, inscrit ni sur la LC, le RIHN ou la NABM. Si votre organisme professionnel ou institution considère effectivement que ce dosage fait partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de SHUa, vous pouvez l'indiquer dans la section ci-dessous, intitulée « Situations (maladies ou examens) non encore traitées »

Selon ces mêmes deux documents, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les six examens suivants appartiennent au groupe 3² :

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N EdS ⁹
Facteur B	LC	K038	Facteur B antigénémie	4 410	30
C5	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
Properdine	LC	K194	<i>Idem</i>	19 573	173
Bb	RIHN	K197	Dosages des fragments d'activation du Complément, C5a, C3a, soluble C5b9, Bb (par protéine)	1 461	61
sC5b-9	RIHN	K197	<i>Idem</i>	1 461	61
Facteur H (dos fonctionnel)	LC	K035	Dosage fonctionnel du facteur H	183	18

→ Ces éléments ne suffisent pas à donner des indications quant à la place ou à l'absence de place de ces six examens dans la prise en charge médicale des patients atteints de SHUa.

A2 Quelle est selon votre organisme professionnel/institution, la place de ces six examens dans la prise en charge médicale des patients atteints de SHUa ? Par ex., pourraient-ils appartenir à une des catégories suivantes :

- à la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de SHUa ?
- à des prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de SHUa ?
- les recherches visant à définir son intérêt médical dans le SHUa sont encore en cours ?
- il ne fait en aucun cas partie de la prise en charge médicale des patients atteints de SHUa (c'est-à-dire quel que soit le patient, quelle que soit la forme du SHUa) ?

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

Composant	Technique	Catégorie (a, b, c, d ou autre)	Argumentaire	Référence biblio
MCP/CD46	Cytométrie en flux	a	10% des patients avec un déficit en CD46	Lemaire, Fakouri, KDIGO, PNDS

sC5b9	ELISA	a	Evaluation du risque de recidive du SHUa à l'arrêt de l'eculizumab	Fakouri et al
Facteur B	ELISA	b	Peu utile dans le bilan biologique (moins de 1% de variant pathogene sur le gene de B)	Lemaire et al, KDIGO
C5	ELISA	c	Interet pour le suivi de la therapeutique ?	
Properdine	ELISA	c	A l'etude, role majeur pour le passage d'une C3 à C5 convertase	
Bb	ELISA	c	Biomarqueur d'activation de la voie alterne à l'etude pour le diagnostic de la MAT complement dependante (PHRC en cours)	
Facteur H (dos fonctionnel)	Hemolytique	b	Etude des consequences d'un variant de CFH	Lemaire et al

Lemaire M, Noone D, Lapeyraque AL, Licht C, Frémeaux-Bacchi V. Inherited Kidney Complement Diseases. Clin J Am Soc Nephrol. 2021 Jun;16(6):942-956.

Fakhouri F et al . Eculizumab discontinuation in children and adults with atypical hemolytic-uremic syndrome: a prospective multicenter study. Blood. 2021 May 6;137(18):2438-2449.
Thrombotic microangiopathy in aHUS and beyond: clinical clues from complement genetics.

Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V. Nat Rev Nephrol. 2021 Aug;17(8):543-553.

2. Glomérulonéphrite à dépôts de C3 (GNC3)

Principales spécialités impliquées : biologie médicale, néphrologie

Conférence identifiée : *Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference, 2017*⁴.

Selon cette conférence, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les sept examens suivants appartiennent au groupe 1¹ :

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N EdS ⁹
C3	NABM	1811	Dosage sanguin de la protéine C3 par immunoprécipitation	111 430	?
C4	NABM	1812	Dosage sanguin de la protéine C4 par immunoprécipitation	107 739	?
Facteur H	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
Facteur I	LC	K194	<i>Idem</i>	19 573	173
CH50	NABM	0316	Dosage sanguin du complément CH50 par réaction d'hémolyse	89 232	?
AH50	LC	K025	AP50 ou AH50 par réaction d'hémolyse	6 015	61
Ac anti-Fact H	LC	K199	Recherche et quantification d'anticorps anti-protéine du complément : anti-C1q, anti-C1inh ou anti-Facteur H (par protéine cible et par isotype)	5 225	124

→ Sur cette base, il pourrait être considéré que ces sept examens sont à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de GNC3.

B1 Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que ces sept examens font partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de GNC3 ?

Si oui, merci de compléter le tableau 1 ci-dessous.

Si non, merci de compléter le tableau 2 ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

Tableau 1

Composant	Technique	Référence biblio
C3	nephelometrie	Smith RJH et al ; Fakhouri et al, KDIGO
C4	nephelometrie	Smith RJH et al ; Fakhouri et al, KDIGO
Facteur H	ELISA	Smith RJH et al ; Fakhouri et al, KDIGO

7

Facteur I	ELISA	Smith RJH et al ; Fakhouri et al, KDIGO
CH50	HEMOLYTIQUE	Smith RJH et al ; Fakhouri et al, KDIGO
Ac anti-Fact H	ELISA	Smith RJH et al ; Fakhouri et al, KDIGO

C3 glomerulopathy - understanding a rare complement-driven renal disease.

Smith RJH, et al Nat Rev Nephrol. 2019 Mar;15(3):129-143.

Fakhouri F, Le Quintrec M, Frémeaux-Bacchi V. Practical management of C3 glomerulopathy and Ig-mediated MPGN: facts and uncertainties. Kidney Int. 2020 Nov;98(5):1135-1148.

Tableau 2

Composant	Technique	Place examen dans la prise en charge médicale*	Argumentaire	Référence biblio
AH50/AP50	Hemolytique	proposé par les industriels pour évaluer l'efficacité du blocage du complément par les inhibiteurs de la voie alterne	N'a pas été évalué par des laboratoires de diagnostic Technique peu sensible	

* Par ex., fait-il partie de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de GNC3 ? Les recherches visant à définir son intérêt médical dans la GNC3 sont-elles encore en cours ? Ne fait-il en aucun cas partie de la prise en charge médicale des patients atteints de GNC3 (c'est-à-dire quel que soit le patient, quelle que soit la forme de GNC3) ?

Selon cette même conférence, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les sept examens suivants appartiennent au groupe 3² :

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N EdS ⁹
Facteur B	LC	K038	Facteur B antigénémie	4 410	30
C5	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
Properdine	LC	K194	<i>Idem</i>	19 573	173
Bb	RIHN	K197	Dosages des fragments d'activation du Complément, C5a, C3a, soluble C5b9, Bb (par protéine)	1 461	61
sC5b-9	RIHN	K197	<i>Idem</i>	1 461	61
Facteur H (dos fonctionnel)	LC	K035	Dosage fonctionnel du facteur H	183	18
C3Nef	LC	K026	C3 nephritic factor (Ac anti C3 convertase alterne) par technique hémolytique	791	63

- Ces éléments ne suffisent pas à donner des indications quant à la place ou à l'absence de place de ces sept examens dans la prise en charge médicale des patients atteints de GNC3.

- B2** Quelle est selon votre organisme professionnel/institution, la place de ces sept examens dans la prise en charge médicale des patients atteints de GNC3 ? Par ex., pourraient-ils appartenir à une des catégories suivantes :
- a) à la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de GNC3 ?
 - b) à des prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de GNC3 ?
 - c) les recherches visant à définir son intérêt médical dans la GNC3 sont encore en cours ?
 - d) il ne fait en aucun cas partie de la prise en charge médicale des patients atteints de GNC3 (c'est-à-dire quel que soit le patient, quelle que soit la forme de GNC3) ?

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

Composant	Technique	Catégorie (a, b, c, d ou autre)	Argumentaire	Référence biblio
Ac anti Facteur B	ELISA	a	90% des cas de GN aig post infectieuse (diagnostic différentiel avec GC3 enfant)	Chauvet et al
Ac anti C3b	ELISA	a	5% des GC3	Marinozzi et al
C3 NeF	hemolytique	a	50% des GC3	KDIGO
Ac anti C5 Nef	hemolytique	b	50% des GC3	KDIGO
sC5b9	ELISA	a	Argument pour impliquer l'activation voie finale commune	KDIGO, Marinozzi
Facteur B	ELISA	b	Peu utile dans le bilan biologique	
C5	ELISA	c	Interet pour le suivi de la thérapeutique ?	
Properdine	ELISA	c	A l'etude, role majeur pour le passage d'une C3 à C5 convertase	Corvillo F

Bb	ELISA	c	Biomarqueur d'activation de la voie alterne à l'étude pour le diagnostic de la MAT complément dépendante	
Facteur H (dos fonctionnel)	Hemolytique	b	Etude des conséquences d'un variant de CFH	

Marinozzi MC, et al C5 nephritic factors drive the biological phenotype of C3 glomerulopathies. Kidney Int. 2017 Nov;92(5):1232-1241.

Corvillo F, et al. Clin Exp Immunol. 2016 Apr;184(1):118-25.

Marinozzi MC, et al Anti-Factor B and Anti-C3b Autoantibodies in C3 Glomerulopathy and Ig-Associated Membranoproliferative GN. J Am Soc Nephrol. 2017 May;28(5):1603-1613.

Chauvet S, et al Anti-Factor B Antibodies and Acute Postinfectious GN in Children. J Am Soc Nephrol. 2020 Apr;31(4):829-840.

NB : dans cette référence, ont aussi été identifiés d'autres dosages (C3b, C3c, C4nef, C5nef, anti-Fact B) inscrits ni sur la LC, le RIHN ou la NABM. Si votre organisme professionnel ou institution considère qu'ils font partie d'une des prises en charge médicales de la GNC3 (a, b, c, d), vous pouvez l'indiquer dans la section ci-dessous, intitulée « Situations (maladies ou examens) non encore traitées ».

3. Suivi d'un patient traité par Eculizumab (SOLIRIS®)

Principales spécialités impliquées : biologie médicale, néphrologie

Conférence identifiée : *Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference, 2017*⁴.

Selon cette conférence, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les deux examens suivants appartiennent au groupe 1¹ :

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N EdS ⁹
CH50	NABM	0316	Dosage sanguin du complément CH50 par réaction d'hémolyse	89 232	?
AH50	LC	K025	AP50 ou AH50 par réaction d'hémolyse	6 015	61

- Sur cette base, il pourrait être considéré que ces deux examens sont à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel traité par Eculizumab.

C1 Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que ces deux examens font partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel traité par Eculizumab ?

Si oui, merci de compléter le tableau 1 ci-dessous.

Si non, merci de compléter le tableau 2 ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

Tableau 1

Composant	Technique	Référence biblio
CH50	hemolytique	Peffault de Latour R

Peffault de Latour R, et al Assessing complement blockade in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab. Blood. 2015 Jan 29;125(5):775-83. doi: 10.1182/blood-2014-03-560540.

Tableau 2

Composant	Technique	Place examen dans la prise en charge médicale*	Argumentaire	Référence biblio
AH50/AP50	Hemolytique	exceptionnelles	Faible sensibilité	

* Par ex., fait-il partie de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers traités par Eculizumab ?
Les recherches visant à définir son intérêt médical dans le suivi du traitement par Eculizumab sont-elles encore en cours ? Ne fait-il en aucun cas partie de la prise en charge médicale des patients traités par Eculizumab (c'est-à-dire quel que soit le patient) ?

Selon cette même conférence, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les deux examens suivants appartiennent au groupe 3² :

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N EdS ⁹
C5 libre	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
sC5b-9	RIHN	K197	Dosages des fragments d'activation du Complément, C5a, C3a, soluble C5b9, Bb (par protéine)	1 461	61

- Ces éléments ne suffisent pas à donner des indications quant à la place ou à l'absence de place de ces deux examens dans la prise en charge médicale des patients traités par Eculizumab.

- C2** Quelle est selon votre organisme professionnel/institution, la place de ces deux examens dans la prise en charge médicale des patients traités par Eculizumab ? Par ex., pourraient-ils appartenir à une des catégories suivantes :
- a) à la prise en charge médicale standard du patient habituel traités par Eculizumab ?
 - b) à des prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers traités par Eculizumab ?
 - c) les recherches visant à définir son intérêt médical dans le suivi du traitement par Eculizumab sont encore en cours ?
 - d) il ne fait en aucun cas partie de la prise en charge médicale des patients traités par Eculizumab (c'est-à-dire quel que soit le patient) ?

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

Composant	Technique	Catégorie (a, b, c, d ou autre)	Argumentaire	Référence biblio
C5 libre	A déterminer	c	A différencier du dosage de C5 par ELISA (C5 total)	
sC5b-9	ELISA	c	Origine mixte du sC5b9 (neo-clivage de C5)	

4. Lupus érythémateux disséminé

Principales spécialités impliquées : biologie médicale, dermatologie, médecine interne, néphrologie, rhumatologie

Recommandations de bonne pratique identifiées : *The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults*, 2018 ; *Canadian Rheumatology Association Recommendations for the Assessment and Monitoring of Systemic Lupus Erythematosus*, 2018 ; *Diagnosis, Monitoring, and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines*, 2015¹⁰.

Selon ces trois recommandations, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les deux examens suivants appartiennent au groupe 1¹ :

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte	Volume ⁸
C3	NABM	1811	Dosage sanguin de la protéine C3 par immunoprécipitation	111 430
C4	NABM	1812	Dosage sanguin de la protéine C4 par immunoprécipitation	107 739

- Sur cette base, il pourrait être considéré que ces deux examens sont à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de lupus.

D1 Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que ces deux examens font partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de lupus ?

Si oui, merci de compléter le tableau 1 ci-dessous.

Si non, merci de compléter le tableau 2 ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

Tableau 1

Composant	Technique	Référence biblio
C3	nephelometrie	
C4	nephelometrie	

Tableau 2

Composant	Technique	Place examen dans la prise en charge médicale*	Argumentaire	Référence biblio

* Par ex., fait-il partie de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de lupus ? Les

¹⁰ Gordon C *et al.*, *Rheumatol* 2018;57(1):e1-e45 ; Keeling *et al.*, *J rheumatol* 2018;45(10):1426-39 ; Tunncliffe *et al.*, *Arthritis Care Res* 2015;67(10):1440-52.

recherches visant à définir son intérêt médical dans le lupus sont-elles encore en cours ? Ne fait-il en aucun cas partie de la prise en charge médicale des patients atteints de lupus (c'est-à-dire quel que soit le patient, quelle que soit la forme de lupus) ?

D2 -Quelle est selon votre organisme professionnel/institution, la place de ces examens dans la prise en charge médicale des patients lupus ? Par ex., pourraient-ils appartenir à une des catégories suivantes :

- a) à la prise en charge médicale standard du patient?**
- b) à des prises en charge médicales exceptionnelles de patients**
- c) les recherches visant à définir son intérêt médical**

Composant	Technique	Place examen dans la prise en charge médicale*	Argumentaire	Référence biblio
CH50	Hemolytique	a	Recherche de deficit complet en proteine de la voie classique Rare cas mais forme severe	PNDS lupus/El sissy
Anti C1q	ELISA	b	Association avec une atteinte rénale	Trendelenbourg
Anti C3b	ELISA	b	Association avec les formes severes	Birmingham
C1q	nephelometrie	b	Associé au consommation de la voie classique	

El Sissy C, et al Clinical and Genetic Spectrum of a Large Cohort With Total and Sub-total Complement Deficiencies. Front Immunol. 2019 Aug 8;10:1936.

Trendelenbourg al (2006) High prevalence of anti-C1q antibodies in biopsy-proven active lupus nephritis.Nephrol Dial Transplant. 21(11):3115–3121

Birmingham DJ, et al Relationship of Circulating Anti-C3b and Anti-C1q IgG to Lupus Nephritis and Its Flare. Clin J Am Soc Nephrol. 2016 Jan 7;11(1):47-53.

5. Vascularite hypocomplémentémique (VH)

Principales spécialités impliquées : biologie médicale, dermatologie, médecine interne, néphrologie, rhumatologie

Revue générale et cohorte française identifiées : *Diagnosis and management of leukocytoclastic vasculitis*, 2021¹¹ ; *French nationwide study, French Vasculitis Study Group*, 2015¹².

Selon ces deux références, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les quatre examens suivants appartiennent au groupe 1¹ :

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N Eds ⁹
C3	NABM	1811	Dosage sanguin de la protéine C3 par immunoprécipitation	111 430	?
C4	NABM	1812	Dosage sanguin de la protéine C4 par immunoprécipitation	107 739	?
C1q	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
Ac anti-C1q	LC	K199	Recherche et quantification d'anticorps anti-protéine du complément : anti-C1q, anti-C1inh ou anti-Facteur H (par protéine cible et par isotype)	5 225	124

- Sur cette base, il pourrait être considéré que ces quatre examens sont à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de VH.

E1 Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que ces quatre examens font partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de VH ?

Si oui, merci de compléter le tableau 1 ci-dessous.

Si non, merci de compléter le tableau 2 ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

Tableau 1

Composant	Technique	Référence biblio
C3	nephelométrie	
C4	nephelométrie	

¹¹ Fraticelli *et al.*, Intern Emerg Med 2021;16:831-41.

¹² Jachiet *et al.*, Arthritis Rheumatol 2015;67(2):527-34.

CH50	Hemolytique	Complete le bilan pour argumenter la voie classique, participe à la définition de la maladie
C1q	Nephelometrie/ELISA	
Ac anti-C1q	ELISA	

McDuffie FC, SamsWM,Maldonado JE, Andreini PH, ConnDL, Samayoa EA (1973) Hypocomplementemia with cutaneous vasculitis and arthritis. Possible immune complex syndrome. Mayo Clin Proc. 48(5):340–348

Tableau 2

Composant	Technique	Place examen dans la prise en charge médicale*	Argumentaire	Référence biblio

* Par ex fait-il partie de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de VH ? Les recherches visant à définir son intérêt médical dans la VH sont-elles encore en cours ? Ne fait-il en aucun cas partie de la prise en charge médicale des patients atteints de VH (c'est-à-dire quel que soit le patient, quelle que soit la forme de VH) ?

6. Cryoglobulinémie (CG)

Principales spécialités impliquées : biologie médicale, dermatologie, médecine interne, néphrologie, rhumatologie

Document identifiée : fiche Orphanet - Cryoglobulinémie simple, 2008¹³.

Selon cette fiche, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les trois examens suivants appartiennent au groupe 1¹ :

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte	Volume ⁸
C3	NABM	1811	Dosage sanguin de la protéine C3 par immunoprécipitation	111 430
C4	NABM	1812	Dosage sanguin de la protéine C4 par immunoprécipitation	107 739
CH50	NABM	0316	Dosage sanguin du complément CH50 par réaction d'hémolyse	89 232

- Sur cette base, il pourrait être considéré que ces trois examens sont à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de CG.

F1 Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que ces trois examens font partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de CG ?

Si oui, merci de compléter le tableau 1 ci-dessous.

Si non, merci de compléter le tableau 2 ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

Tableau 1

Composant	Technique	Référence biblio
C3	nephelometrie	
C4	nephelometrie	
CH50	Hemolytique	

Tableau 2

Composant	Technique	Place examen dans la prise en charge médicale*	Argumentaire	Référence biblio

*Par ex., fait-il partie de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de CG ? Les

¹³ Orphanet. Cryoglobulinémie simple. ORPHA:91139 [En ligne] Ferri, 2008.

recherches visant à définir son intérêt médical dans la CG sont-elles encore en cours ? Ne fait-il en aucun cas partie de la prise en charge médicale des patients atteints de CG (c'est-à-dire quel que soit le patient, quelle que soit la forme de CG) ?

7. Angioedème bradykinique (AB)

Principales spécialités impliquées : allergologie, biologie médicale, médecine intensive-réanimation, médecine d'urgence

Recommandations de bonne pratique identifiées : Diagnostic biologique des angioedèmes bradykiniques : les recommandations du Centre de référence national des angioedèmes, 2019 ; *US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board* 2020 ; *Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema*, 2021 ; *The international World Allergy Organization/European Academy of Allergy and Clinical Immunology guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update*, 2018¹⁴.

Selon ces trois recommandations, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les quatre examens suivants appartiennent au groupe 1¹ :

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N Eds ⁹
C1 inhibiteur, dosage pondéral	NABM	1810	Dosage sanguin de la protéine C1 inhibiteur par immunoprécipitation	10 377	?
C1 inhibiteur, dosage fonctionnel	LC	K032	Dosage fonctionnel de C1 inhibiteur	63 381	213
C1q	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
Ac anti-C1inh	LC	K199	Recherche et quantification d'anticorps anti-protéine du complément : anti-C1q, anti-C1inh ou anti-Facteur H (par protéine cible et par isotype)	5 225	124

- Sur cette base, il pourrait être considéré que ces quatre examens sont à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint d'AB.

G1 Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que ces quatre examens font partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint d'AB ?

Si oui, merci de compléter le tableau 1 ci-dessous.

Si non, merci de compléter le tableau 2 ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

Tableau 1

Composant	Technique	Référence biblio
C1 inhibiteur, dosage pondéral	nephelometrie	
C1 inhibiteur, dosage fonctionnel	ELISA	
C1q	ELISA	

¹⁴ Bouillet *et al.*, Presse medicale, 2019;48(1 Pt 1):55-62 ; Busse *et al.*, J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Jan;9(1):132-150.e3. ; Maurer *et al.*, Allergy 2018;73(8):1575-96.

Ac anti-C1inh	ELISA	
---------------	-------	--

Tableau 2

Composant	Technique	Place examen dans la prise en charge médicale*	Argumentaire	Référence biblio

* Par ex., fait-il partie de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints d'AB ? Les recherches visant à définir son intérêt médical dans l'AB sont-elles encore en cours ? Ne fait-il en aucun cas partie de la prise en charge médicale des patients atteints d'AB (c'est-à-dire quel que soit le patient, quelle que soit la forme d'AB) ?

8. Déficits immunitaires primitifs (DIP)

Principales spécialités impliquées : biologie médicale, maladies infectieuses et tropicales, médecine générale, médecine intensive - réanimation, médecine interne et immunologie clinique, médecine d'urgence, pédiatrie

Recommandation de bonne pratique identifiée : *Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management, 2020*¹⁵.

Selon cette recommandation, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les 28 examens suivants appartiennent au groupe 1¹ :

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N Eds ⁹
1^{ère} intention					
CH50	NABM	0316	Dosage sanguin du complément CH50 par réaction d'hémolyse	89 232	?
AH50	LC	K025	AP50 ou AH50 par réaction d'hémolyse	6 015	61
Voie des lectines	LC	K198	Dosage du complément total, voie classique, voie des lectines et voie alterne par technique non hémolytique : par dosage	23 279	37
2^{ème} intention, si CH50 bas					
C1q	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
C1s	LC	K196	C1r, C1s, C2, MBL, antigénémie (par protéine)	4 510	33
C1r	LC	K196	<i>idem</i>	4 510	33
2^{ème} intention, si CH50 et voie des lectines bas					
C2	LC	K196	C1r, C1s, C2, MBL, antigénémie (par protéine)	4 510	33
C4	NABM	1812	Dosage sanguin de la protéine C4 par immunoprécipitation	107 739	?
2^{ème} intention, si voie des lectines basse					
MBL	LC	K196	C1r, C1s, C2, MBL, antigénémie (par protéine)	4 510	33
2^{ème} intention, si AH50 bas					
Facteur B	LC	K038	Facteur B antigénémie	4 410	30
Properdine	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
Facteur H	LC	K194	<i>idem</i>	19 573	173
Facteur I	LC	K194	<i>idem</i>	19 573	173
2^{ème} intention, si plusieurs voies diminuées					

¹⁵ Brodzski *et al.*, J Clin Immunol 2020;40(4):576-91.

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N Eds ⁹
C3	NABM	1811	Dosage sanguin de la protéine C3 par immunoprécipitation	111 430	?
C5	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
C6	LC	K194	<i>idem</i>	19 573	173
C7	LC	K194	<i>idem</i>	19 573	173
C8	LC	K194	<i>idem</i>	19 573	173
C9	LC	K194	<i>idem</i>	19 573	173
2^{ème} intention, si déficit de plus d'un composant					
Facteur H	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
Facteur I	LC	K194	<i>idem</i>	19 573	173
C1 inhibiteur	NABM	1810	dosage sanguin de la protéine C1 inhibiteur par immunoprécipitation	10 377	?
Ac anti-Fact H	LC	K199	Recherche et quantification d'anticorps anti-protéine du complément : anti-C1q, anti-C1inh ou anti-Facteur H (par protéine cible et par isotype)	5 225	124
C3nef	LC	K026	C3 nephritic factor (Ac anti C3 convertase alterne) par technique hémolytique	791	63
2^{ème} intention, si aucun déficit - marqueurs d'activation					
sC5b-9	RIHN	K197	Dosages des fragments d'activation du Complément, C5a, C3a, soluble C5b9, Bb (par protéine)	1 461	61
C3a	RIHN	K197	<i>idem</i>	1 461	61
C5a	RIHN	K197	<i>idem</i>	1 461	61
Bb	RIHN	K197	<i>idem</i>	1 461	61

- ➔ Sur cette base, il pourrait être considéré que ces examens sont à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint d'un DIP.

H1 Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que ces examens font partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint d'un DIP ?

Si oui, merci de compléter le tableau 1 ci-dessous.

Si non, merci de compléter le tableau 2 ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

Tableau 1

DIP	Composant	Technique	Référence biblio
Bilan de premiere intention	CH50	Hemolytique	Depistage deficit voie classique/voie finale commune

Bilan de premiere intention	AH50	Hemolytique	Depistage deficit voie alterne/voie finale commune
Bilan de premiere intention	C3	nephelometrie	Deficit voie classique /voie alterne
Bilan de premiere intention	C4	nephelometrie	Deficit voie classique /voie alterne
Bilan de seconde intention si CH50 et AP50 <10%	C5	ELISA (confirmation par la caracterisation moléculaire du déficit)	El Sissy C, Rosain, Brodzski
Bilan de seconde intention si CH50 et AP50 <10%	C6	ELISA (confirmation par la caracterisation moléculaire du déficit)	El Sissy C, Rosain, Brodzski
Bilan de seconde intention si CH50 et AP50 <10%	C7	ELISA (confirmation par la caracterisation moléculaire du déficit)	El Sissy C, Rosain, Brodzski
Bilan de seconde intention si CH50 et AP50 <10%	C8	ELISA (confirmation par la caracterisation moléculaire du déficit)	El Sissy C, Rosain, Brodzski
Bilan de seconde intention si CH50 et AP50 <10%	C9	ELISA (confirmation par la caracterisation moléculaire du déficit)	El Sissy C, Rosain, Brodzski
Bilan de seconde intention si CH50 <10%	C1q	ELISA (confirmation par la caracterisation moléculaire du déficit)	El Sissy C, Rosain, Brodzski
Bilan de seconde intention si C3 <10%	Facteur H	ELISA (confirmation par la caracterisation moléculaire du déficit)	El Sissy C, Rosain, Brodzski
Bilan de seconde intention si C3 <10%	Facteur I	ELISA (confirmation par la caracterisation moléculaire du déficit)	El Sissy C, Rosain, Brodzski
Bilan de seconde intention si C3 <10% avec atteinte renale	C3nef	ELISA/Hemolytique/Luminex	El Sissy C, Rosain, Brodzski
Bilan de premiere intention /deuxieme si AH50<10%	Properdine	ELISA (confirmation par la caracterisation moléculaire du déficit)	El Sissy C, Rosain, Brodzski
Exceptionnel			
Bilan de troisieme si AH50<10%	Facteur B	ELISA (confirmation par la caracterisation moléculaire du déficit) exceptionnel	Consequences d'un deficit en FI/deficit complet en FB
Bilan de troisieme si AH50<10%	Facteur D	ELISA (confirmation par la caracterisation moléculaire du déficit) exceptionnel	Deficit complet en Facteur D

El Sissy C, Rosain J, Vieira-Martins P, Bordereau P, Gruber A, Devriese M, de Pontual L, Taha MK, Fieschi C, Picard C, Frémeaux-Bacchi V. Clinical and Genetic Spectrum of a Large Cohort With Total and Sub-total Complement Deficiencies. *Front Immunol*. 2019 Aug 8;10:1936.

Rosain J, Ngo S, Bordereau P, Poulain N, Roncelin S, Vieira Martins P, Dragon-Durey MA, Frémeaux-Bacchi V. [Complement deficiencies and human diseases]. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2014 May-Jun;72(3):271-80.

Brodzki N, Frazer-Abel A, Grumach AS, Kirschfink M, Litzman J, Perez E, Seppänen MRJ, Sullivan KE, Jolles S.

European Society for Immunodeficiencies (ESID) and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management. *J Clin Immunol*. 2020 May;40(4):576-591.

López-Lera A, Corvillo F, Nozal P, Regueiro JR, Sánchez-Corral P, López-Trascasa M. Complement as a diagnostic tool in immunopathology. *Semin Cell Dev Biol*. 2019 Jan;85:86-97.

Tableau 2

DIP	Composant	Technique	Place examen dans la prise en charge médicale*	Argumentaire	Référence biblio
DIP	Voie des lectines	ELISA	d	10% de la population normale a un deficit en MBL	
DIP	sC5b-9	ELISA	d	Biomarqueurs d'activation du complement, inutile pour le diagnostic de DIP	
DIP	C3a	ELISA	d	Biomarqueurs d'activation du complement, inutile pour le diagnostic de DIP	
DIP	C5a	ELISA	d	Biomarqueurs d'activation du complement, inutile pour le diagnostic de DIP	

24

DIP	Bb	ELISA	d	Biomarqueurs d'activation du complément, inutile pour le diagnostic de DIP
DIP	Ac anti-Fact H	ELISA	d	Association avec une atteinte rénale (SHU/GC3)
DIP	Ba	ELISA	d	Biomarqueurs d'activation du complément, inutile pour le diagnostic de DIP

** Par ex., fait-il partie de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de DIP ? Les recherches visant à définir son intérêt médical dans les DIP sont-elles encore en cours ? Ne fait-il en aucun cas partie de la prise en charge médicale des patients atteints de DIP (c'est-à-dire quel que soit le patient, quel que soit le DIP, quelle que soit la forme de DIP) ?*

NB : dans cette recommandation, ont aussi été identifiés d'autres dosages (MASP 2, Fact D, anti-Fact B, anti-C4nef, C4a, C4d, C3d, iC3B, Ba et C3 convertase) inscrits ni sur la LC, le RIHN ou la NABM. Si votre organisme professionnel ou institution considère effectivement qu'ils font partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de DIP, vous pouvez l'indiquer dans la section ci-dessous, intitulée « Situations (maladies ou examens) non encore traitées ».

9. Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)

Principales spécialités impliquées : biologie médicale, ophtalmologie

Recommandations de bonne pratique et autres documents identifiés : *American Academy of Ophthalmology. Age-Related Macular Degeneration Preferred Practice Pattern®*, 2019 ; *National Institute for Health and Care Excellence. Age-related macular degeneration*, 2018¹⁶.

Aucune de ces deux recommandations n'évoque des explorations du complément dans la prise en charge des patients atteints de DMLA, y compris pour des cas particuliers.

- Sur cette base, il pourrait être considéré que l'exploration du complément ne fait pas partie de la prise en charge médicale des patients atteints de DMLA, y compris pour des cas particuliers.

11 Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que l'exploration du complément ne fait pas partie de la prise en charge médicale des patients atteints de DMLA, y compris pour des cas particuliers ?

Oui (= il n'en fait pas partie).

Non (= si, il en fait partie), merci de compléter le tableau ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

Composant	Technique	Place examen dans la prise en charge médicale*	Argumentaire	Référence biblio

* Par ex., fait-il partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de DMLA ? Fait-il partie de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de DMLA ? Les recherches visant à définir son intérêt médical dans la DMLA sont-elles encore en cours ?

¹⁶ AAO. *Age-Related Macular Degeneration Preferred Practice Pattern®*. San Francisco: AAO; 2019 ; NICE. *Age-related macular degeneration*. London: NICE; 2018.

10. Examens du groupe 2

Principales spécialités impliquées : toutes

Ce groupe est constitué par les examens inscrits sur la Liste complémentaire (LC), et qui :

- sont explicitement non retenus dans les recommandations de bonne pratique ou documents équivalents, ou n'y figurent pas ;
- et sont inclus dans des actes avec des volumes faibles à très faibles de réalisation.

Il s'agit des huit examens suivants :

Liste	Code ⁶	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N EdS ⁹
LC	K033	Dosage fonctionnel de C2	238	31
LC	K034	Dosage fonctionnel de C4	164	11
LC	K036	Dosage fonctionnel du facteur I	79	3
LC	K044	Phénotypage du composant C4 (protéines du complément)	1	1
LC	K135	Immunoblot anti-C1 inhibiteur	114	31
LC	K137	Mannan Binding Lectin (MBL) (dosage fonctionnel)	24	5
LC	K156	Dépistage des déficits d'interaction du facteur H aux surfaces	2	2
LC	K194	C4Bp	19 573 ¹⁷	173

- Sur cette base, il peut être considéré que ces huit examens ne sont pas à réaliser - ni dans la prise en charge médicale standard de patients habituels, ni dans des prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers - et qu'ils ne font pas l'objet de recherche en cours (quelle que soit la maladie).

J1 **Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que ces huit examens ne font pas partie ni de la prise en charge médicale standard de patients habituels, ni de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers (quelle que soit la maladie) ? Et qu'ils ne font pas l'objet de recherche en cours ?**

Oui (= ils n'en font pas partie).

Non (= si, ils en font partie), merci de compléter le tableau ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

Maladie / Indication	Composant	Technique	Place examen dans cette maladie*	Argumentaire	Référence biblio
----------------------	-----------	-----------	----------------------------------	--------------	------------------

¹⁷ Ce volume de réalisation (et le nombre d'établissement de la colonne suivante) correspond à l'ensemble des dosages contenus dans cet acte K194 (C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine).

SHUa/MAT	Dépistage des déficits d'interaction du facteur H aux surfaces	cellulaire	c	Besoin d'un nouveau test biologique qui démontre l'implication du complément afin d'initier un ttt qui bloque le complément	
lupus	Dosage fonctionnel de C2	hemolytique	b	Caractérisation des conséquences fonctionnel après l'identification d'un variant sur le gène du C2	
lupus	Dosage fonctionnel de C4	hemolytique	d	Abandon/aucune relevance clinique en 2021	
DIP/SHUa/GC3	Dosage fonctionnel du facteur I	hemolytique	b	Caractérisation des conséquences fonctionnel après l'identification d'un variant sur le gène du FI	
lupus	Phénotypage du composant C4 (protéines du complément)	Electrophorese	d	Abandon/aucune relevance clinique en 2021	
AO	Immunoblot anti-C1 inhibiteur	Blot	b /d	Relevance diagnostic faible	
DIP	Mannan Binding Lectin (MBL) (dosage fonctionnel)	Elisa	c	Caractérisation des conséquences fonctionnel après l'identification d'un variant sur le gène MBL/relevance clinique faible	
??	C4Bp	ELISA	d	Aucune relevance connue dans les maladies du complément	

* Par ex., fait-il partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de cette maladie ? Fait-il partie de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de cette maladie ? Les recherches visant à définir son intérêt médical dans cette maladie sont-elles encore en cours ?

11. Techniques de laboratoire : ELISA vs technique hémolytique

Principales spécialités impliquées : biologie médicale

Constat : certains actes précisent la technique à employer pour l'examen, qui peut être la technique hémolytique ou la technique non hémolytique (ELISA).

K1 Quel est le bénéfice de l'ELISA vs la technique hémolytique ?

CH50

Trois techniques sont actuellement disponibles

- 1- la technique Hémolytique de référence (test fonctionnel explorant l'activation de la voie classique et de la voie finale commune du complément)
 - avantage : Sensibilité/cout faible (adapté à la cotation de B35)
 - Problemes : *Difficile à accrediter (utilisation de globule rouges de mouton, absence de standardisation) ; non automatisable ; technique manuelle qui necessite un laboratoire spécialisé*
- 2-Technique ELISA
 - avantage : automatisation possible/sensibilité /accreditation possible /bonne corrélation avec les dosages hemolytiques
 - Problemes : cout (>B35 par test) ; necessité d'adapter le nom du test et la cotation (CH50 determine la quantité de plasma capable de lyser 50% des GRM)
- 3-Technique des liposomes
 - automatisation possible
 - Problemes :sensilité

Moins bonne sensilité par rapport à Hemolyse /ELISA ce qui est un probleme dans le cadre des dépistage en proteines du complement et du suivi des TTT par eculizumab

C3 NeF

La recherche d'Ac qui stabilise la C3 convertase alterne (C3 NeF) est effectué par un test hemolytique réservé au laboratoire spécialisé

Il est possible de rechercher des Ac anti C3 convertase alterne par ELISA mais cela ne correspond pas à la definition d'un C3 NeF. La recjerche des Ac anti C3b, Facteur

30

B et anti C3bBb sont recherchés par ELISA mais cela ne remplace pas la recherche de C3 NeF par la technique fonctionnelle

C5 NeF : Ac anti C5 convertase

La seule technique disponible est une technique hémolytique

Réponse : merci d'apporter une réponse par composant si nécessaire

12. Situations (maladies ou examens) non encore traitées

Principales spécialités impliquées : toutes

L1 Y aurait-il d'autres maladies/indications que celles traitées dans les sections précédentes, pour lesquelles des explorations du complément seraient à réaliser selon votre organisme professionnel/institution ?

Si oui, merci de compléter le tableau ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par maladie/indication, et par examen

Maladie / Indication	Composant	Technique	Place examen dans cette maladie*	Référence biblio	Commentaire éventuel
Maladie de Chapple	CD55	Cytométrie en flux	diagnostic		Lien avec les hépatopathies pédiatriques
Hémoglobinurie paroxystique nocturne	Dépôt de C3 sur le GR	Cytométrie en flux	diagnostic	Risitano et al	Évaluation de l'hémolyse résiduelle pour les patients traités par un bloqueur du complément
Immune mediated polyneuropathy with hemolysis	CD59	Cytométrie en flux	diagnostic	Nevo et al Blood 2013	Maladie rare
odontopathies	Dosages c1s et C1r	ELISA	diagnostic	Kapferer-Seebacher I	Maladie rare

Par ex., cet examen fait-il partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de cette maladie ? Fait-il partie de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de cette maladie ? Les recherches visant à définir son intérêt médical dans cette maladie sont-elles encore en cours ?

Kapferer-Seebacher I, Lundberg P, Malfait F, Zschocke J. Periodontal manifestations of Ehlers-Danlos syndromes: A systematic review. J Clin Periodontol. 2017 Nov;44(11):1088-1100.

L Y aurait-il d'autres composants du système du complément que ceux déjà traités dans ce document, qui dans certaines maladies/indications seraient à explorer

32

2 | selon votre organisme professionnel/institution ?

Si oui, merci de compléter le tableau ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen et par maladie/indication

Maladie / Indication	Composant	Technique	Place examen dans cette maladie*	Référence biblio	Commentaire éventuel
C3G/GNA	Ac anti Facteur B	ELISA/Luminex	a	Chauvet et al	90% des cas de GN aig post infectieuse (diagnostic différentiel avec GC3 enfant)
SHUa	CD46	CFU	a	Lemaire/Fakho uri	KDIGO /PNDS
C3G/GNA/lupus	Ac anti C3b	ELISA/Luminex	a	Marinozzi et al/ Birmingham DJ , vasilav	5% des GC3/
C3G/GNA	Ac anti C3bBb	ELISA/Luminex	a	KDIGO	50% des GC3
HUS/C3G	Dosage d'Eculizumab libre	ELISA	a	Peffault de Latour R	Adaptation de la fréquence des injections
C3G	Ac anti C5 Nef	hemolytique	b	KDIGO	50% des GC3
C3G	Ac anti- C4nef	hemolytique	c	Zang	Cases report
SHUa	Ac Anti Facteur I	ELISA	b/c	Kavanagh et al	Cas clinique
Cryoglobuline	C1q	ELISA	a		Complete le bilan pour argumenter la presence de Cry (C1q low)
infections	CD88	CFU	c		
Lupus/cancer	C4d	ELISA	c	Martin M, et al	
GC3/ANCA /Sepsis	C3a	ELISA	c		biomarqueurs d'une activation du compLEment (PHRC en cours)
GC3/ANCA	C5a	ELISA	c		biomarqueurs

34

/Sepsis					d'une activation du complément (PHRC en cours)
HUS	MASP 2	ELISA	c		Inhibiteur anti MASP2 à l'étude pour le traitement des Néphropathie à IgA
GC3	Ac anti-C5 Nef	Hemolytique	b	Marinozzi et al	Bilan de C3G
GC3/MPGN type I	Ac anti-C4nef	Hemolytique	c		Bilan de MPGN type 1
Maladies complément dépendantes	C4d, C3d, iC3B	Immunohistochimie /ELISA	c		Description des dépôts au niveau des tissus/marqueurs d'activation systémique

Par ex., cet examen fait-il partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de cette maladie ?
 Fait-il partie de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de cette maladie ? Les recherches visant à définir son intérêt médical dans cette maladie sont-elles encore en cours ?

Lemaire M, et al Inherited Kidney Complement Diseases. Clin J Am Soc Nephrol. 2021 Jun;16(6):942-956.

Fakhouri F et al . Haemolytic uraemic syndrome. Lancet. 2017 Aug 12;390(10095):681-696.

Marinozzi MC, et al Anti-Factor B and Anti-C3b Autoantibodies in C3 Glomerulopathy and Ig-Associated Membranoproliferative GN. J Am Soc Nephrol. 2017 May;28(5):1603-1613.

Chauvet S, et al Anti-Factor B Antibodies and Acute Postinfectious GN in Children. J Am Soc Nephrol. 2020 Apr;31(4):829-840.

Martin M, et al Plasma C4d Correlates With C4d Deposition in Kidneys and With Treatment Response in Lupus Nephritis Patients. Front Immunol. 2020 Oct 2;11:582737.

Birmingham DJ, Bitter JE, Ndukwe EG, Dials S, Gullo TR, Conroy S, Nagaraja HN, Rovin BH, Hebert LA. Relationship of Circulating Anti-C3b and Anti-C1q IgG to

Lupus Nephritis and Its Flare. Clin J Am Soc Nephrol. 2016 Jan 7;11(1):47-53.

Zhang Y, et al . C4 Nephritic Factors in C3 Glomerulopathy: A Case Series Am J Kidney Dis. 2017 Dec;70(6):834-843.

Kavanagh D, et al (2012) Factor I autoantibodies in patients with atypical hemolytic uremic syndrome: disease-associated or an epiphenomenon? Clin J Am Soc Nephrol CJASN. 7(3):417–426

Kristina N. et al Interpretation of Serological Complement Biomarkers in Disease Front Immunol. 2018; 9: 2237.

Vasilev VV, et al Autoantibodies Against C3b-Functional Consequences and Disease Relevance. Front Immunol. 2019 Jan 29;10:64.

L3 Y aurait-il d'autres manières (techniques) d'explorer (rechercher, doser) les composants du système du complément qui dans certaines maladies/indications, seraient à utiliser selon votre organisme professionnel/institution ?

Si oui, merci de compléter le tableau ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen et par maladie/indication

Maladie / Indication	Composant	Technique	Place examen dans cette maladie*	Référence biblio	Commentaire éventuel
GC3/HUS	Ac anti complément	luminex	diagnostic	A l'étude	Possible standardisation, automatisation, amélioration du délais de rendu
Toutes les Maladies du complément	tous	Genetique	En diagnostic	KDIGO hus/C3G/PNDS DIP	Confiramation d'un deficit/recherche de facteur de suceptibilite Panel de screening/sanger
Maladies renales, musculaires	Depots de complement tissulaire	IHC	A l'étude		Preuve d'une activation incontrôlée au niveau des tissus
MAT	Depots de complement	Culture cellulaire	A l'étude (PHRC en cours)		Preuve d'une activation incontrôlée au niveau des cellules endotheliales)

Par ex., cet examen fait-il partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de cette maladie ? Fait-il partie de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de cette maladie ? Les recherches visant à définir son intérêt médical dans cette maladie sont-elles encore en cours ?

Réponse du CNP de dermato-vénéréologie

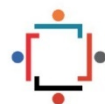


DOCUMENT RÉCAPITULATIF « EXAMENS PERMETTANT L'EXPLORATION DES DIFFÉRENTS COMPOSANTS DU SYSTÈME DU COMPLÉMENT »

Octobre 2021

Nom de l'organisme professionnel / institution :

CNP-DV Conseil National Professionnel de Dermato-Vénéréologie



– CNP/DV –
Conseil National Professionnel
de Dermatologie et Vénérologie

SOMMAIRE

1. Lupus érythémateux disséminé	2
2. Vascularite hypocomplémentémique (VH)	4
3. Cryoglobulinémie (CG)	6
4. Angioœdème bradykinique (AB)	7
5. Examens du groupe 2	9
6. Situations (maladies ou examens) non encore traitées	10

1. Lupus érythémateux disséminé

Principales spécialités impliquées : biologie médicale, dermatologie, médecine interne, néphrologie, rhumatologie

Recommandations de bonne pratique identifiées : *The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults*, 2018 ; *Canadian Rheumatology Association Recommendations for the Assessment and Monitoring of Systemic Lupus Erythematosus*, 2018 ; *Diagnosis, Monitoring, and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines*, 2015¹.

Selon ces trois recommandations, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les deux examens suivants appartiennent au groupe 1 **Erreur ! Signet non défini.** :

Composant	Liste Erreur ! Signet non défini.	Code	Libellé de l'acte	Volume Erreur ! Signet non défini.
C3	NABM	1811	Dosage sanguin de la protéine C3 par immunoprécipitation	111 430
C4	NABM	1812	Dosage sanguin de la protéine C4 par immunoprécipitation	107 739

- Sur cette base, il pourrait être considéré que ces deux examens sont à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de lupus.

D1 Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que ces deux examens font partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de lupus ?
Si oui, merci de compléter le tableau 1 ci-dessous.
Si non, merci de compléter le tableau 2 ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

Tableau 1. AUTRES PRECISIONS : ces examens sont faits dans le LES mais aussi les lupus cutanés, le lupus érythémateux cutané subaigu LECSA en particulier.

Par prise en charge, nous entendons au moment du diagnostic mais aussi dans le suivi.

Composant	Technique	Référence biblio
C3	Immunoprécipitation mais il y en a d'autres (néphélométrie, etc). Les collègues de Biologie Médicale sauront mieux répondre à cette question	

¹ Gordon C *et al.*, *Rheumatol* 2018;57(1):e1-e45 ; Keeling *et al.*, *J rheumatol* 2018;45(10):1426-39 ; Tunnicliffe *et al.*, *Arthritis Care Res* 2015;67(10):1440-52.

C4	Immunoprécipitation mais il y en a d'autres (néphélométrie, etc). Les collègues de Biologie Médicale sauront mieux répondre à cette question	
----	--	--

Tableau 2. AUTRES PROPOSITIONS DU CNP-DV

Composant	Technique	Place examen dans la prise en charge médicale*	Argumentaire	Référence biblio
CH50	A préciser par nos collègues de Biologie Médicale	Intérêt diagnostique et suivi	Permet de différencier déficit congénital / consommation CH50 fait partie du SLEDAI-2K au même titre que C3 et C4	Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. J Rheumatol. 2002 Feb;29(2):288-91. PMID: 11838846
Ac anti-C1q	A préciser par nos collègues de Biologie Médicale	Envisageable pour son intérêt diagnostique dans certaines situations cliniques mais pas de façon systématique	Associé à certains phénotypes cliniques en particulier l'atteinte rénale	Orbai AM, Truedsson L, Sturfelt G, Nived O, Fang H, Alarcón GS, Gordon C, Merrill J, Fortin PR, Bruce IN, Isenberg DA, Wallace DJ, Ramsey-Goldman R, Bae SC, Hanly JG, Sanchez-Guerrero J, Clarke AE, Aranow CB, Manzi S, Urowitz MB, Gladman DD, Kalunian KC, Costner MI, Werth VP, Zoma A, Bernatsky S, Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Jacobsen S, Buyon JP, Maddison P, Dooley MA, Van Vollenhoven RF, Ginzler E, Stoll T, Peschken C, Jorizzo JL, Callen JP, Lim SS, Fessler BJ, Inanc M, Kamen DL, Rahman A, Steinsson K, Franks AG Jr, Sigler L, Hameed S, Pham N, Brey R, Weisman MH, McGwin G Jr, Magder LS, Petri M. Anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus. Lupus. 2015 Jan;24(1):42-9. doi: 10.1177/0961203314547791. Epub 2014 Aug 14. PMID: 25124676; PMCID: PMC4268323.

2. Vascularite hypocomplémentémique (VH)

Principales spécialités impliquées : biologie médicale, dermatologie, médecine interne, néphrologie, rhumatologie

Revue générale et cohorte française identifiées : *Diagnosis and management of leukocytoclastic vasculitis*, 2021² ; *French nationwide study, French Vasculitis Study Group*, 2015³.

Selon ces deux références, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les quatre examens suivants appartiennent au groupe 1 **Erreur ! Signet non défini.** :

Composant	ListeErreur ! Signet non défini.	Code	Libellé de l'acteErreur ! Signet non défini.	VolumeErreur ! Signet non défini.	N EdsErreur ! Signet non défini.
C3	NABM	1811	Dosage sanguin de la protéine C3 par immunoprécipitation	111 430	?
C4	NABM	1812	Dosage sanguin de la protéine C4 par immunoprécipitation	107 739	?
C1q	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
Ac anti-C1q	LC	K199	Recherche et quantification d'anticorps anti-protéine du complément : anti-C1q, anti-C1inh ou anti-Facteur H (par protéine cible et par isotype)	5 225	124

- Sur cette base, il pourrait être considéré que ces quatre examens sont à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de VH.

E1 **Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que ces quatre examens font partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de VH ?**
Si oui, merci de compléter le tableau 1 ci-dessous.
Si non, merci de compléter le tableau 2 ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

Tableau 1. D'ACCORD AVEC CES PROPOSITIONS-LÀ encore pour la prise en charge au moment du diagnostic mais aussi dans le suivi

² Fraticelli *et al.*, Intern Emerg Med 2021;16:831-41.

³ Jachiet *et al.*, Arthritis Rheumatol 2015;67(2):527-34.

Composant	Technique	Référence biblio
C3		
C4		
C1q		
AC anti-C1q		

3. Cryoglobulinémie (CG)

Principales spécialités impliquées : biologie médicale, dermatologie, médecine interne, néphrologie, rhumatologie

Document identifiée : fiche Orphanet - Cryoglobulinémie simple, 2008⁴.

Selon cette fiche, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les trois examens suivants appartiennent au groupe 1 **Erreur ! Signet non défini.** :

Composant	ListeErreur ! Signet non défini.	Code	Libellé de l'acte	VolumeErreur ! Signet non défini.
C3	NABM	1811	Dosage sanguin de la protéine C3 par immunoprécipitation	111 430
C4	NABM	1812	Dosage sanguin de la protéine C4 par immunoprécipitation	107 739
CH50	NABM	0316	Dosage sanguin du complément CH50 par réaction d'hémolyse	89 232

- Sur cette base, il pourrait être considéré que ces trois examens sont à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de CG.

F1 **Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que ces trois examens font partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de CG ?**
Si oui, merci de compléter le tableau 1 ci-dessous.
Si non, merci de compléter le tableau 2 ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

Tableau 1. D'ACCORD AVEC CES PROPOSITIONS-LÀ encore pour la prise en charge au moment du diagnostic mais aussi dans le suivi

Composant	Technique	Référence biblio
C3		
CA		
CH50		

⁴ Orphanet. Cryoglobulinémie simple. ORPHA:91139 [En ligne] Ferri, 2008.

4. Angioedème bradykinique (AB)

Principales spécialités impliquées : allergologie, biologie médicale, médecine intensive-réanimation, médecine d'urgence

Recommandations de bonne pratique identifiées : Diagnostic biologique des angioedèmes bradykiniques : les recommandations du Centre de référence national des angioedèmes, 2019 ; *US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board 2020* ; *Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema, 2021* ; *The international World Allergy Organization/European Academy of Allergy and Clinical Immunology guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update, 2018*⁵.

Selon ces trois recommandations, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les quatre examens suivants appartiennent au groupe 1 **Erreur ! Signet non défini.** :

Composant	Liste Erreur ! Signet non défini.	Code	Libellé de l'acte Erreur ! Signet non défini.	Volume Erreur ! Signet non défini.	N Erreur ! Signet non défini.
C1 inhibiteur, dosage pondéral	NABM	1810	Dosage sanguin de la protéine C1 inhibiteur par immunoprécipitation	10 377	?
C1 inhibiteur, dosage fonctionnel	LC	K032	Dosage fonctionnel de C1 inhibiteur	63 381	213
C1q	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
Ac anti-C1inh	LC	K199	Recherche et quantification d'anticorps anti-protéine du complément : anti-C1q, anti-C1inh ou anti-Facteur H (par protéine cible et par isotype)	5 225	124

- Sur cette base, il pourrait être considéré que ces quatre examens sont à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint d'AB.

G1 **Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que ces quatre examens font partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint d'AB ?**

Si oui, merci de compléter le tableau 1 ci-dessous.

Si non, merci de compléter le tableau 2 ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

Tableau 1. JE COMPLETE LE TABLEAU CAR LES DERMATOLOGUES SONT CONFRONTES A CETTE PATHOLOGIE ; d'accord avec ces propositions

⁵ Bouillet *et al.*, Presse medicale, 2019;48(1 Pt 1):55-62 ; Busse *et al.*, J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Jan;9(1):132-150.e3. ; Maurer *et al.*, Allergy 2018;73(8):1575-96.

Composant	Technique	Référence biblio
C1 inhibiteur, dosage pondéral		
C1 inhibiteur, dosage fonctionnel		
C1 q		
Ac anti-C1inh		

5. Examens du groupe 2

Principales spécialités impliquées : toutes

Ce groupe est constitué par les examens inscrits sur la Liste complémentaire (LC), et qui :

- sont explicitement non retenus dans les recommandations de bonne pratique ou documents équivalents, ou n'y figurent pas ;
- et sont inclus dans des actes avec des volumes faibles à très faibles de réalisation.

Il s'agit des huit examens suivants :

Liste	Code	Libellé de l'acte	Volume	N
		Erreur ! Signet non défini.	Erreur ! Signet non défini.	Erreur ! Signet non défini.
LC	K033	Dosage fonctionnel de C2	238	31
LC	K034	Dosage fonctionnel de C4	164	11
LC	K036	Dosage fonctionnel du facteur I	79	3
LC	K044	Phénotypage du composant C4 (protéines du complément)	1	1
LC	K135	Immunoblot anti-C1 inhibiteur	114	31
LC	K137	Mannan Binding Lectin (MBL) (dosage fonctionnel)	24	5
LC	K156	Dépistage des déficits d'interaction du facteur H aux surfaces	2	2
LC	K194	C4Bp	19 573 ⁶	173

- Sur cette base, il peut être considéré que ces huit examens ne sont pas à réaliser - ni dans la prise en charge médicale standard de patients habituels, ni dans des prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers - et qu'ils ne font pas l'objet de recherche en cours (quelle que soit la maladie).

J1 Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que ces huit examens ne font pas partie ni de la prise en charge médicale standard de patients habituels, ni de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers (quelle que soit la maladie) ? Et qu'ils ne font pas l'objet de recherche en cours ?

Oui (= ils n'en font pas partie).

Non (= si, ils en font partie), merci de compléter le tableau ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

OUI, ILS N'EN FONT PAS PARTIE

⁶ Ce volume de réalisation (et le nombre d'établissement de la colonne suivante) correspond à l'ensemble des dosages contenus dans cet acte K194 (C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine).

6. Situations (maladies ou examens) non encore traitées

Principales spécialités impliquées : toutes

- L1 Y aurait-il d'autres maladies/indications que celles traitées dans les sections précédentes, pour lesquelles des explorations du complément seraient à réaliser selon votre organisme professionnel/institution ?

Si oui, merci de compléter le tableau ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par maladie/indication, et par examen

NON

- L2 Y aurait-il d'autres composants du système du complément que ceux déjà traités dans ce document, qui dans certaines maladies/indications seraient à explorer selon votre organisme professionnel/institution ?

Si oui, merci de compléter le tableau ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen et par maladie/indication

NON

- L3 Y aurait-il d'autres manières (techniques) d'explorer (rechercher, doser) les composants du système du complément qui dans certaines maladies/indications, seraient à utiliser selon votre organisme professionnel/institution ?

Si oui, merci de compléter le tableau ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen et par maladie/indication

NON

Réponse du CREAK



DOCUMENT RÉCAPITULATIF « EXAMENS PERMETTANT L'EXPLORATION DES DIFFÉRENTS COMPOSANTS DU SYSTÈME DU COMPLÉMENT »

Octobre 2021

Nom de l'organisme professionnel / institution :
CREAK

SOMMAIRE

1. Angioédème bradykinique (AB)	2
2. Examens du groupe 2	4
3. Situations (maladies ou examens) non encore traitées	6

1. Angioedème bradykinique (AB)

Principales spécialités impliquées : allergologie, biologie médicale, médecine intensive-réanimation, médecine d'urgence

Recommandations de bonne pratique identifiées : Diagnostic biologique des angioedèmes bradykiniques : les recommandations du Centre de référence national des angioedèmes, 2019 ; *US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board* 2020 ; *Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema*, 2021 ; *The international World Allergy Organization/European Academy of Allergy and Clinical Immunology guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update*, 2018¹.

Selon ces trois recommandations, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les quatre examens suivants appartiennent au groupe 1 ^{Erreur ! Signet non défini.} :

Composant	Liste ^{Erreur ! Signet non défini.}	Code	Libellé de l'acte ^{Erreur ! Signet non défini.}	Volume ^{Erreur ! Signet non défini.}	N Eds ^{Erreur ! Signet non défini.}
C1 inhibiteur, dosage pondéral	NABM	1810	Dosage sanguin de la protéine C1 inhibiteur par immunoprécipitation	10 377	?
C1 inhibiteur, dosage fonctionnel	LC	K032	Dosage fonctionnel de C1 inhibiteur	63 381	213
C1q	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
Ac anti-C1inh	LC	K199	Recherche et quantification d'anticorps anti-protéine du complément : anti-C1q, anti-C1inh ou anti-Facteur H (par protéine cible et par isotype)	5 225	124

- Sur cette base, il pourrait être considéré que ces quatre examens sont à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint d'AB.

G1 Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que ces quatre examens font partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint d'AB ?

Si oui, merci de compléter le tableau 1 ci-dessous.

Si non, merci de compléter le tableau 2 ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

Tableau 1

¹ Bouillet *et al.*, Presse medicale, 2019;48(1 Pt 1):55-62 ; Busse *et al.*, J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Jan;9(1):132-150.e3. ; Maurer *et al.*, Allergy 2018;73(8):1575-96.

Composant	Technique	Référence biblio
Dosage pondéral du C1inhibiteur	Méthodes immunochimiques (néphélométrie, turbidimétrie)	Bouillet L, et al. Diagnostic biologique des angioedèmes bradykiniques : les recommandations du CREAK. Presse Med. (2018) Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) : Angioedème Hériditaire : Diagnostic et prise en charge de l'adulte et de l'enfant. Novembre 2021.Centre de Référence des Angioedèmes (CREAK)
Dosage fonctionnel du C1Inhibiteur	Chromogénique	
C1q	Néphélométrie ou ELISA	
Ac anti C1Inh	ELISA	

2. Examens du groupe 2

Principales spécialités impliquées : toutes

Ce groupe est constitué par les examens inscrits sur la Liste complémentaire (LC), et qui :

- sont explicitement non retenus dans les recommandations de bonne pratique ou documents équivalents, ou n'y figurent pas ;
- et sont inclus dans des actes avec des volumes faibles à très faibles de réalisation.

Il s'agit des huit examens suivants :

Liste	Code Erreur ! Signet non défini.	Libellé de l'acte Erreur ! Signet non défini.	Volume Erreur ! Signet non défini.	N EdS Erreur ! Signet non défini.
LC	K033	Dosage fonctionnel de C2	238	31
LC	K034	Dosage fonctionnel de C4	164	11
LC	K036	Dosage fonctionnel du facteur I	79	3
LC	K044	Phénotypage du composant C4 (protéines du complément)	1	1
LC	K135	Immunoblot anti-C1 inhibiteur	114	31
LC	K137	Mannan Binding Lectin (MBL) (dosage fonctionnel)	24	5
LC	K156	Dépistage des déficits d'interaction du facteur H aux surfaces	2	2
LC	K194	C4Bp	19 573 ²	173

- Sur cette base, il peut être considéré que ces huit examens ne sont pas à réaliser - ni dans la prise en charge médicale standard de patients habituels, ni dans des prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers - et qu'ils ne font pas l'objet de recherche en cours (quelle que soit la maladie).

J **1** **Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que ces huit examens ne font pas partie ni de la prise en charge médicale standard de patients habituels, ni de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers (quelle que soit la maladie) ? Et qu'ils ne font pas l'objet de recherche en cours ?**

Oui (= ils n'en font pas partie).

Non (= si, ils en font partie), merci de compléter le tableau ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

² Ce volume de réalisation (et le nombre d'établissement de la colonne suivante) correspond à l'ensemble des dosages contenus dans cet acte K194 (C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine).

Maladie / Indication	Composant	Technique	Place examen dans cette maladie*	Argumentaire	Référence biblio
Angioedèmes secondaires à un déficit acquis en C1inhibiteur	Immunoblot anti C1inh	Electrophorèse	prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de cette maladie	Aide au diagnostic dans les situations équivoques notamment chez les patients avec AO acquis : mise en évidence de la forme clivée, non fonctionnelle de C1 INH	Bouillet L, et al. Diagnostic biologique des angioedèmes bradykiniques : les recommandations du CREAK. Presse Med. (2018) Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) : Angioedème Hériditaire : Diagnostic et prise en charge de l'adulte et de l'enfant. Novembre 2021.Centre de Référence des Angioedèmes (CREAK)

* Par ex., fait-il partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de cette maladie ? Fait-il partie de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de cette maladie ? Les recherches visant à définir son intérêt médical dans cette maladie sont-elles encore en cours ?

3. Situations (maladies ou examens) non encore traitées

Principales spécialités impliquées : toutes

L1 Y aurait-il d'autres maladies/indications que celles traitées dans les sections précédentes, pour lesquelles des explorations du complément seraient à réaliser selon votre organisme professionnel/institution ?

Si oui, merci de compléter le tableau ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par maladie/indication, et par examen

Maladie / Indication	Composant	Technique	Place examen dans cette maladie*	Référence biblio	Commentaire éventuel
Déficits en C1inhibiteur (angioedèmes bradykiniques)	C4	Néphélométrie	prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de cette maladie	Bouillet L, et al. Diagnostic biologique des angioedèmes bradykiniques : les recommandations du CREAK. Presse Med. (2018) Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) : Angioedème Hériditaire : Diagnostic et prise en charge de l'adulte et de l'enfant. Novembre 2021.Centre de Référence des Angioedèmes (CREAK)	

Par ex., cet examen fait-il partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de cette maladie ? Fait-il partie de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de cette maladie ? Les recherches visant à définir son intérêt médical dans cette maladie sont-elles encore en cours ?

Réponse du LBMR Grenoble-Alpes



DOCUMENT RÉCAPITULATIF « EXAMENS PERMETTANT L'EXPLORATION DES DIFFÉRENTS COMPOSANTS DU SYSTÈME DU COMPLÉMENT »

Octobre 2021

Nom de l'organisme professionnel / institution :
Laboratoire d'Immunologie
Centre Hospitalier Universitaire Grenoble-Alpes

SOMMAIRE

1. Syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa)	3
2. Glomérulonéphrite à dépôts de C3 (GNC3)	7
3. Suivi d'un patient traité par Eculizumab (SOLIRIS®)	11
4. Lupus érythémateux disséminé	14
5. Vascularite hypocomplémentémique (VH)	17
6. Cryoglobulinémie (CG)	19
7. Angioœdème bradykinique (AB)	21
8. Déficits immunitaires primitifs (DIP)	24
9. Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)	29
10. Examens du groupe 2	30
11. Techniques de laboratoire : ELISA vs technique hémolytique	33
12. Situations (maladies ou examens) non encore traitées	36
13. Commentaires libres	40

1. Syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa)

Principales spécialités impliquées : biologie médicale, néphrologie, pédiatrie

Documents identifiés : *Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference, 2017*⁴ ; Protocole national de diagnostic et de soins du syndrome hémolytique et urémique, 2021⁵.

Selon ces documents, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les sept examens suivants appartiennent au groupe 1¹ :

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N Ed ⁹
C3	NABM	1811	Dosage sanguin de la protéine C3 par immunoprécipitation	111 430	?
C4	NABM	1812	Dosage sanguin de la protéine C4 par immunoprécipitation	107 739	?
Facteur H	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
Facteur I	LC	K194	<i>Idem</i>	19 573	173
CH50	NABM	0316	Dosage sanguin du complément CH50 par réaction d'hémolyse	89 232	?
AH50	LC	K025	AP50 ou AH50 par réaction d'hémolyse	6 015	61
Ac anti-Fact H	LC	K199	Recherche et quantification d'anticorps anti-protéine du complément : anti-C1q, anti-C1inh ou anti-Facteur H (par protéine cible et par isotype)	5 225	124

→ Sur cette base, il pourrait être considéré que ces sept examens sont à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de SHUa.

A1 Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que ces sept examens font partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de SHUa ?

Si oui, merci de compléter le tableau 1 ci-dessous.

Si non, merci de compléter le tableau 2 ci-dessous.

⁴ Goodship *et al.*, *Kidney Int* 2017;91(3):539-51.

⁵ Centres de référence des maladies rénales et des microangiopathies thrombotiques.

⁶ NABM : Nomenclature des actes de biologie médicale ; LC : Liste complémentaire ; RIHN : Référentiel des actes innovants hors nomenclature.

⁷ De nombreux actes de la LC et du RIHN ne sont pas spécifiques d'un seul composant du complément.

⁸ Volume de réalisation France entière, en 2019 pour la NABM, en 2018 pour la LC et le RIHN (dernière année transmise).

⁹ Nombre d'établissements de santé où l'acte a été codé, France entière et 2018, uniquement pour la LC et le RIHN.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

Tableau 1

Composant	Technique	Référence biblio
C3	Néphélométrie	PNDS : SHU 2021. Fakhouri F et al . Lancet. 2017
C4	Néphélométrie	PNDS : SHU 2021. Fakhouri F et al . Lancet. 2017
Facteur H	ELISA	PNDS : SHU 2021. Fakhouri F et al . Lancet. 2017
Facteur I	ELISA	PNDS : SHU 2021. Fakhouri F et al . Lancet. 2017
CH50	Hémolyse	PNDS : SHU 2021.
AH50	Hémolyse	A Frazer-Abel et al, Adv Clin Chem 2017; 77:1-75; Z Prohászka, Immunobiology 2016
Ac anti-Fact H	ELISA	PNDS : SHU 2021. Fakhouri F et al . Lancet. 2017

- Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) : Le Syndrome Hémolytique et Urémique (SHU) ; Centres de Références des Maladies Rénales Rares (SORARE, NEPHROGONES, MARHEA) et Maladies Rares Immuno-Hématologiques (CNR des microangiopathies thrombotiques). Février 2021
- A Frazer-Abel et al, Overview of Laboratory Testing and Clinical Presentations of Complement Deficiencies and Dysregulation. Advances in Clinical Chemistry 2016; 77:1-75
- Z Prohászka et al, Complement analysis 2016: Clinical indications, laboratorydiagnostics and quality control. Immunobiology 221 (2016) 1247–1258
- Fakhouri F et al. Haemolytic uraemic syndrome. Lancet. 2017 Aug 12;390(10095):681-696

Tableau 2

Composant	Technique	Place examen dans la prise en charge médicale*	Argumentaire	Référence biblio

4

* Par ex., fait-il partie de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de SHUa ? Les recherches visant à définir son intérêt médical dans le SHUa sont-elles encore en cours ? Ne fait-il en aucun cas partie de la prise en charge médicale des patients atteints de SHUa (c'est-à-dire quel que soit le patient, quelle que soit la forme du SHUa) ?

NB : dans ces deux références, a aussi été identifié le dosage du MCP/CD46, inscrit ni sur la LC, le RIHN ou la NABM. Si votre organisme professionnel ou institution considère effectivement que ce dosage fait partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de SHUa, vous pouvez l'indiquer dans la section ci-dessous, intitulée « Situations (maladies ou examens) non encore traitées »

Selon ces mêmes deux documents, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les six examens suivants appartiennent au groupe 3² :

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N EdS ⁹
Facteur B	LC	K038	Facteur B antigénémie	4 410	30
C5	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
Properdine	LC	K194	<i>Idem</i>	19 573	173
Bb	RIHN	K197	Dosages des fragments d'activation du Complément, C5a, C3a, soluble C5b9, Bb (par protéine)	1 461	61
sC5b-9	RIHN	K197	<i>Idem</i>	1 461	61
Facteur H (dos fonctionnel)	LC	K035	Dosage fonctionnel du facteur H	183	18

- Ces éléments ne suffisent pas à donner des indications quant à la place ou à l'absence de place de ces six examens dans la prise en charge médicale des patients atteints de SHUa.

- A2** Quelle est selon votre organisme professionnel/institution, la place de ces six examens dans la prise en charge médicale des patients atteints de SHUa ? Par ex., pourraient-ils appartenir à une des catégories suivantes :
- a) à la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de SHUa ?
 - b) à des prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de SHUa ?
 - c) les recherches visant à définir son intérêt médical dans le SHUa sont encore en cours ?

d) il ne fait en aucun cas partie de la prise en charge médicale des patients atteints de SHUa (c'est-à-dire quel que soit le patient, quelle que soit la forme du SHUa) ?

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

Composant	Technique	Catégorie (a, b, c, d ou autre)	Argumentaire	Référence biblio
CD46	Cytométrie en flux	a	5-9% des patients avec déficit en CD46	C Nester, Mol Immunol 2015
Facteur B	Néphélométrie	a	Variant pathogène rare, mais le dosage est très accessible	PNDS : SHU 2021. Frazer-Abel A, Adv in Clin Chem 2016.
C5	Néphélométrie	c	intérêt limité	
Properdine	ELISA	c	intérêt limité	
Bb	ELISA	c	intérêt limité	
sC5b-9	ELISA	c	sC5b-9 reste détectable chez certains patients SHUa et n'est donc pas à recommander pour le suivi du traitement	Goodship et al., Kidney Int 2017
Facteur H (dos fonctionnel)	Hémolyse	b	Etude des conséquences d'un variant CFH	Lemaire et al, Clin J Am Soc Nephrol 2021

- C.M. Nester et al. Atypical aHUS: State of the art. Molecular Immunology 67 (2015) 31–42
- Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) : Le Syndrome Hémolytique et Urémique (SHU) ; Centres de Références des Maladies Rénalaires Rares (SORARE, NEPHROGONES, MARHEA) et Maladies Rares Immuno-Hématologiques (CNR des microangiopathies thrombotiques). Février 2021
- A Frazer-Abel et al, Overview of Laboratory Testing and Clinical Presentations of Complement Deficiencies and Dysregulation. Advances in Clinical Chemistry 2016; 77:1-75
- Goodship 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.
- Lemaire M, Noone D, Lapeyraque AL, Licht C, Frémeaux-Bacchi V. Inherited Kidney Complement Diseases. Clin J Am Soc Nephrol. 2021 Jun;16(6):942-956.

2. Glomérulonéphrite à dépôts de C3 (GNC3)

Principales spécialités impliquées : biologie médicale, néphrologie

Conférence identifiée : *Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference, 2017⁴*.

Selon cette conférence, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les sept examens suivants appartiennent au groupe 1¹ :

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N EdS ⁹
C3	NABM	1811	Dosage sanguin de la protéine C3 par immunoprécipitation	111 430	?
C4	NABM	1812	Dosage sanguin de la protéine C4 par immunoprécipitation	107 739	?
Facteur H	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
Facteur I	LC	K194	<i>Idem</i>	19 573	173
CH50	NABM	0316	Dosage sanguin du complément CH50 par réaction d'hémolyse	89 232	?
AH50	LC	K025	AP50 ou AH50 par réaction d'hémolyse	6 015	61
Ac anti-Fact H	LC	K199	Recherche et quantification d'anticorps anti-protéine du complément : anti-C1q, anti-C1inh ou anti-Facteur H (par protéine cible et par isotype)	5 225	124

→ Sur cette base, il pourrait être considéré que ces sept examens sont à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de GNC3.

B1 Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que ces sept examens font partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de GNC3 ?

Si oui, merci de compléter le tableau 1 ci-dessous.

Si non, merci de compléter le tableau 2 ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

Tableau 1

Composant	Technique	Référence biblio
C3	Néphélométrie	Frazer-Abel A, Adv in Clin Chem 2016 Z Prohászka, Immunobiology 2016
C4	Néphélométrie	Frazer-Abel A, Adv in Clin Chem 2016 Z Prohászka, Immunobiology 2016

7

Facteur H	ELISA	Frazer-Abel A, Adv in Clin Chem 2016 Z Prohászka, Immunobiology 2016
Facteur I	ELISA	Frazer-Abel A, Adv in Clin Chem 2016 Z Prohászka, Immunobiology 2016
CH50	Hémolyse	Frazer-Abel A, Adv in Clin Chem 2016 Z Prohászka, Immunobiology 2016
AH50	Hémolyse	Frazer-Abel A, Adv in Clin Chem 2016 Z Prohászka, Immunobiology 2016
Ac anti-Fact H	ELISA	Smith RJH, Nat Rev Nephrol 2019

- A Frazer-Abel et al, Overview of Laboratory Testing and Clinical Presentations of Complement Deficiencies and Dysregulation. Advances in Clinical Chemistry 2016; 77:1-75
- Z Prohászka et al, Complement analysis 2016: Clinical indications, laboratorydiagnostics and quality control. Immunobiology 2016
- Smith RJH et al, C3 glomerulopathy — understanding a rare complement-driven renal diseaseNat Rev Nephrol. 2019; 15: 129–143

Tableau 2

Composant	Technique	Place examen dans la prise en charge médicale*	Argumentaire	Référence biblio

* Par ex., fait-il partie de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de GNC3 ? Les recherches visant à définir son intérêt médical dans la GNC3 sont-elles encore en cours ? Ne fait-il en aucun cas partie de la prise

en charge médicale des patients atteints de GNC3 (c'est-à-dire quel que soit le patient, quelle que soit la forme de GNC3) ?

Selon cette même conférence, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les sept examens suivants appartiennent au groupe 3² :

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N EdS ⁹
Facteur B	LC	K038	Facteur B antigénémie	4 410	30
C5	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
Properdine	LC	K194	<i>Idem</i>	19 573	173
Bb	RIHN	K197	Dosages des fragments d'activation du Complément, C5a, C3a, soluble C5b9, Bb (par protéine)	1 461	61
sC5b-9	RIHN	K197	<i>Idem</i>	1 461	61
Facteur H (dos fonctionnel)	LC	K035	Dosage fonctionnel du facteur H	183	18
C3Nef	LC	K026	C3 nephritic factor (Ac anti C3 convertase alterne) par technique hémolytique	791	63

- Ces éléments ne suffisent pas à donner des indications quant à la place ou à l'absence de place de ces sept examens dans la prise en charge médicale des patients atteints de GNC3.

- B2** Quelle est selon votre organisme professionnel/institution, la place de ces sept examens dans la prise en charge médicale des patients atteints de GNC3 ? Par ex., pourraient-ils appartenir à une des catégories suivantes :
- à la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de GNC3 ?
 - à des prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de GNC3 ?
 - les recherches visant à définir son intérêt médical dans la GNC3 sont encore en cours ?
 - il ne fait en aucun cas partie de la prise en charge médicale des patients atteints de GNC3 (c'est-à-dire quel que soit le patient, quelle que soit la forme de GNC3) ?

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

Composant	Technique	Catégorie (a, b, c, d ou autre)	Argumentaire	Référence biblio
Facteur B	Néphélométrie	b	Peu utile en première intention	Frazer-Abel A, Adv in Clin Chem 2016

C3NeF	Hémolytique et électrophorétique	a	Présent entre 50%-80% des patients avec GNC3 selon les études	Goodship et al., Kidney Int 2017
C5	Néphélométrie	c	intérêt limité	
Properdine	ELISA	c	intérêt limité	
Facteur H (dosage fonctionnel)	Hémolytique	b	Etude des conséquences d'un variant CFH	Lemaire et al, Clin J Am Soc Nephrol 2021
sC5b-9	ELISA	b	A l'étude pour montrer l'implication de l'activation de la voie finale	Marinozzi et al, Clin Exp Immunol 2016
Bb	ELISA	c	Intérêt limité	

- Goodship 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.
- Lemaire M, Noone D, Lapeyraque AL, Licht C, Frémeaux-Bacchi V. Inherited Kidney Complement Diseases. Clin J Am Soc Nephrol. 2021 Jun;16(6):942-956.
- Marinozzi MC et al, Anti-Factor B and Anti-C3b Autoantibodies in C3 Glomerulopathy and Ig-Associated Membranoproliferative GN Clin Exp Immunol 2016; 184:118-125

NB : dans cette référence, ont aussi été identifiés d'autres dosages (C3b, C3c, C4nef, C5nef, anti-Fact B) inscrits ni sur la LC, le RIHN ou la NABM. Si votre organisme professionnel ou institution considère qu'ils font partie d'une des prises en charge médicales de la GNC3 (a, b, c, d), vous pouvez l'indiquer dans la section ci-dessous, intitulée « Situations (maladies ou examens) non encore traitées ».

3. Suivi d'un patient traité par Eculizumab (SOLIRIS®)

Principales spécialités impliquées : biologie médicale, néphrologie

Conférence identifiée : *Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference, 2017*⁴.

Selon cette conférence, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les deux examens suivants appartiennent au groupe 1¹ :

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N EdS ⁹
CH50	NABM	0316	Dosage sanguin du complément CH50 par réaction d'hémolyse	89 232	?
AH50	LC	K025	AP50 ou AH50 par réaction d'hémolyse	6 015	61

- Sur cette base, il pourrait être considéré que ces deux examens sont à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel traité par Eculizumab.

C1 Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que ces deux examens font partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel traité par Eculizumab ?

Si oui, merci de compléter le tableau 1 ci-dessous.

Si non, merci de compléter le tableau 2 ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

Tableau 1

Composant	Technique	Référence biblio
CH50	Hémolyse	Peffault de Latour R, Blood 2015 ; Fakhouri F, Lancet 2017

- Peffault de Latour R, et al Assessing complement blockade in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab. Blood. 2015 Jan 29;125(5):775-83. doi: 10.1182/blood-2014-03-560540.
- Fakhouri F et al . Haemolytic uraemic syndrome. Lancet. 2017 Aug 12;390(10095):681-696

Tableau 2

Composant	Technique	Place examen dans la prise en charge médicale*	Argumentaire	Référence biblio
AH50	Hémolytique	Exceptionnelle	Faible sensibilité	

* Par ex., fait-il partie de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers traités par Eculizumab ? Les recherches visant à définir son intérêt médical dans le suivi du traitement par Eculizumab sont-elles encore en cours ? Ne fait-il en aucun cas partie de la prise en charge médicale des patients traités par Eculizumab (c'est-à-dire quel que soit le patient) ?

Selon cette même conférence, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les deux examens suivants appartiennent au groupe 3² :

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N EdS ⁹
C5 libre	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
sC5b-9	RIHN	K197	Dosages des fragments d'activation du Complément, C5a, C3a, soluble C5b9, Bb (par protéine)	1 461	61

- Ces éléments ne suffisent pas à donner des indications quant à la place ou à l'absence de place de ces deux examens dans la prise en charge médicale des patients traités par Eculizumab.

- C2** Quelle est selon votre organisme professionnel/institution, la place de ces deux examens dans la prise en charge médicale des patients traités par Eculizumab ? Par ex., pourraient-ils appartenir à une des catégories suivantes :
- a) à la prise en charge médicale standard du patient habituel traités par Eculizumab ?
 - b) à des prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers traités par Eculizumab ?
 - c) les recherches visant à définir son intérêt médical dans le suivi du traitement par Eculizumab sont encore en cours ?
 - d) il ne fait en aucun cas partie de la prise en charge médicale des patients traités par Eculizumab (c'est-à-dire quel que soit le patient) ?

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

Composant	Technique	Catégorie (a, b, c, d ou autre)	Argumentaire	Référence biblio
sC5b-9	ELISA	c	sC5b-9 reste détectable chez certains patients SHUa et n'est donc pas à recommander pour le suivi du traitement	THJ Goodship, Controversies Conference, Kidney International 2017
C5 libre	?	c	Intérêt à déterminer	

- T.H.J Goodship, Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference, Kidney International (2017) 91, 539–551

4. Lupus érythémateux disséminé

Principales spécialités impliquées : biologie médicale, dermatologie, médecine interne, néphrologie, rhumatologie

Recommandations de bonne pratique identifiées : *The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults*, 2018 ; *Canadian Rheumatology Association Recommendations for the Assessment and Monitoring of Systemic Lupus Erythematosus*, 2018 ; *Diagnosis, Monitoring, and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines*, 2015¹⁰.

Selon ces trois recommandations, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les deux examens suivants appartiennent au groupe 1¹ :

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte	Volume ⁸
C3	NABM	1811	Dosage sanguin de la protéine C3 par immunoprécipitation	111 430
C4	NABM	1812	Dosage sanguin de la protéine C4 par immunoprécipitation	107 739

- Sur cette base, il pourrait être considéré que ces deux examens sont à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de lupus.

D1 Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que ces deux examens font partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de lupus ?

Si oui, merci de compléter le tableau 1 ci-dessous.

Si non, merci de compléter le tableau 2 ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

Tableau 1

Composant	Technique	Référence biblio
C3	Néphélométrie	PNDS Lupus Systémique , 2017
C4	Néphélométrie	PNDS Lupus Systémique , 2017

- Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) : Lupus Systémique. Centre de Référence pour le Lupus, le Syndrome des Antiphospholipides et autres maladies auto-immunes rares. Filière de santé des Maladies Auto-Immunes et Auto-Inflammatoires Rares (FAI²R) Janvier 2017 (mise à jour Février 2020).

¹⁰ Gordon C *et al.*, *Rheumatol* 2018;57(1):e1-e45 ; Keeling *et al.*, *J rheumatol* 2018;45(10):1426-39 ; Tunnicliffe *et al.*, *Arthritis Care Res* 2015;67(10):1440-52.

Tableau 2

Composant	Technique	Place examen dans la prise en charge médicale*	Argumentaire	Référence biblio

* Par ex., fait-il partie de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de lupus ? Les recherches visant à définir son intérêt médical dans le lupus sont-elles encore en cours ? Ne fait-il en aucun cas partie de la prise en charge médicale des patients atteints de lupus (c'est-à-dire quel que soit le patient, quelle que soit la forme de lupus) ?

- D2** Quelle est selon votre organisme professionnel/institution, la place de ces six examens dans la prise en charge médicale des patients atteints de lupus ? Par ex., pourraient-ils appartenir à une des catégories suivantes :
- a) à la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de lupus ?
 - b) à des prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de lupus ?
 - c) les recherches visant à définir son intérêt médical dans le lupus sont encore en cours ?
 - d) il ne fait en aucun cas partie de la prise en charge médicale des patients atteints de lupus (c'est-à-dire quel que soit le patient, quelle que soit la forme du lupus) ?

Composant	Technique	Catégorie (a, b, c, d ou autre)	Argumentaire	Référence biblio
CH50	Hémolyse	a	Consommation de la voie classique dans la poussée lupique / recherche d'un déficit en protéine de la voie classique prédisposant au lupus	PNDS lupus 2017 ;
C1q	Néphélométrie	a	Consommation de la voie classique dans la poussée lupique / recherche d'un déficit (rare) en C1q fortement associé au lupus. Examen permettant de préparer la prise en charge thérapeutique.	PNDS lupus 2017 ;

Anti-C1q	ELISA	a	Associé à la néphrite lupique	M. Trendelenburg et al., Nephrol Dial Transplant 2006
----------	-------	---	----------------------------------	---

- Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) : Lupus Systémique. Centre de Référence pour le Lupus, le Syndrome des Antiphospholipides et autres maladies auto-immunes rares. Filière de santé des Maladies Auto-Immunes et Auto-Inflammatoires Rares (FAI²R) Janvier 2017 (mise à jour Février 2020).
- M. Trendelenburg et al., High prevalence of anti-C1q antibodies in biopsy proven active lupus nephritis. Nephrol Dial Transplant 2006 ; 21: 3115–3121

5. Vascularite hypocomplémentémique (VH)

Principales spécialités impliquées : biologie médicale, dermatologie, médecine interne, néphrologie, rhumatologie

Revue générale et cohorte française identifiées : *Diagnosis and management of leukocytoclastic vasculitis, 2021*¹¹ ; *French nationwide study, French Vasculitis Study Group, 2015*¹².

Selon ces deux références, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les quatre examens suivants appartiennent au groupe 1¹ :

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N Eds ⁹
C3	NABM	1811	Dosage sanguin de la protéine C3 par immunoprécipitation	111 430	?
C4	NABM	1812	Dosage sanguin de la protéine C4 par immunoprécipitation	107 739	?
C1q	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
Ac anti-C1q	LC	K199	Recherche et quantification d'anticorps anti-protéine du complément : anti-C1q, anti-C1inh ou anti-Facteur H (par protéine cible et par isotype)	5 225	124

- Sur cette base, il pourrait être considéré que ces quatre examens sont à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de VH.

E1 Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que ces quatre examens font partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de VH ?
Si oui, merci de compléter le tableau 1 ci-dessous.
Si non, merci de compléter le tableau 2 ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

Tableau 1

Composant	Technique	Référence biblio
C3	Néphélométrie	Fraticeili <i>et al.</i> , Intern Emerg Med 2021
C4	Néphélométrie	Fraticeili <i>et al.</i> , Intern Emerg Med 2021

¹¹ Fraticelli *et al.*, Intern Emerg Med 2021;16:831-41.

¹² Jachiet *et al.*, Arthritis Rheumatol 2015;67(2):527-34.

C1q	Néphélométrie	Fraticelli et al., Intern Emerg Med 2021 ; Jachiet et al., Arthritis Rheumatol 2015
Ac anti-C1q	Néphélométrie	Jachiet et al., Arthritis Rheumatol 2015

Tableau 2

Composant	Technique	Place examen dans la prise en charge médicale*	Argumentaire	Référence biblio

* Par ex fait-il partie de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de VH ? Les recherches visant à définir son intérêt médical dans la VH sont-elles encore en cours ? Ne fait-il en aucun cas partie de la prise en charge médicale des patients atteints de VH (c'est-à-dire quel que soit le patient, quelle que soit la forme de VH) ?

E2 Quelle est selon votre organisme professionnel/institution, la place de ces examens dans la prise en charge médicale des patients atteints de VH ? Par ex., pourraient-ils appartenir à une des catégories suivantes :

- a) à la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de VH ?
- b) à des prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de VH ?
- c) les recherches visant à définir son intérêt médical dans la VH sont encore en cours ?
- d) il ne fait en aucun cas partie de la prise en charge médicale des patients atteints de VH (c'est-à-dire quel que soit le patient, quelle que soit la forme de VH) ?

Composant	Technique	Catégorie (a, b, c, d ou autre)	Argumentaire	Référence biblio
CH50	Hémolyse	a	Hypocomplémentémie définie par un CH50 abaissé. Complète le bilan et participe à la définition de la maladie.	Jachiet et al., Arthritis Rheumatol 2015

Jachiet et al., The Clinical Spectrum and Therapeutic Management of Hypocomplementemic Urticarial Vasculitis. Arthritis Rheumatol 2015 ; 67:527-34.

6. Cryoglobulinémie (CG)

Principales spécialités impliquées : biologie médicale, dermatologie, médecine interne, néphrologie, rhumatologie

Document identifiée : fiche Orphanet - Cryoglobulinémie simple, 2008¹³.

Selon cette fiche, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les trois examens suivants appartiennent au groupe 1¹ :

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte	Volume ⁸
C3	NABM	1811	Dosage sanguin de la protéine C3 par immunoprécipitation	111 430
C4	NABM	1812	Dosage sanguin de la protéine C4 par immunoprécipitation	107 739
CH50	NABM	0316	Dosage sanguin du complément CH50 par réaction d'hémolyse	89 232

- Sur cette base, il pourrait être considéré que ces trois examens sont à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de CG.

F1 Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que ces trois examens font partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de CG ?

Si oui, merci de compléter le tableau 1 ci-dessous.

Si non, merci de compléter le tableau 2 ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

Tableau 1

Composant	Technique	Référence biblio
C3	Néphélométrie	A Frazer-Abel, Adv in Clin Chem 2016
C4	Néphélométrie	A Frazer-Abel, Adv in Clin Chem 2016
CH50	Hémolyse	A Frazer-Abel, Adv in Clin Chem 2016

- A Frazer-Abel et al, Overview of Laboratory Testing and Clinical Presentations of Complement Deficiencies and Dysregulation. Advances in Clinical Chemistry 2016; 77:1-75

¹³ Orphanet. Cryoglobulinémie simple. ORPHA:91139 [En ligne] Ferri, 2008.

Tableau 2

Composant	Technique	Place examen dans la prise en charge médicale*	Argumentaire	Référence biblio

* Par ex., fait-il partie de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de CG ? Les recherches visant à définir son intérêt médical dans la CG sont-elles encore en cours ? Ne fait-il en aucun cas partie de la prise en charge médicale des patients atteints de CG (c'est-à-dire quel que soit le patient, quelle que soit la forme de CG) ?

- F2** Quelle est selon votre organisme professionnel/institution, la place de ces examens dans la prise en charge médicale des patients atteints de CG ? Par ex., pourraient-ils appartenir à une des catégories suivantes :
- a) à la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de CG ?
 - b) à des prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de CG ?
 - c) les recherches visant à définir son intérêt médical dans la CG sont encore en cours ?
 - d) il ne fait en aucun cas partie de la prise en charge médicale des patients atteints de CG (c'est-à-dire quel que soit le patient, quelle que soit la forme de CG) ?

Composant	Technique	Catégorie (a, b, c, d ou autre)	Argumentaire	Référence biblio
C1q	Néphélométrie	a	Complète le bilan pour argumenter la présence de CG (C1q bas)	

7. Angioedème bradykinique (AB)

Principales spécialités impliquées : allergologie, biologie médicale, médecine intensive-réanimation, médecine d'urgence

Recommandations de bonne pratique identifiées : Diagnostic biologique des angioedèmes bradykiniques : les recommandations du Centre de référence national des angioedèmes, 2019 ; *US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board* 2020 ; *Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema*, 2021 ; *The international World Allergy Organization/European Academy of Allergy and Clinical Immunology guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update*, 2018¹⁴.

Selon ces trois recommandations, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les quatre examens suivants appartiennent au groupe 1¹ :

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N Eds ⁹
C1 inhibiteur, dosage pondéral	NABM	1810	Dosage sanguin de la protéine C1 inhibiteur par immunoprécipitation	10 377	?
C1 inhibiteur, dosage fonctionnel	LC	K032	Dosage fonctionnel de C1 inhibiteur	63 381	213
C1q	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
Ac anti-C1inh	LC	K199	Recherche et quantification d'anticorps anti-protéine du complément : anti-C1q, anti-C1inh ou anti-Facteur H (par protéine cible et par isotype)	5 225	124

- Sur cette base, il pourrait être considéré que ces quatre examens sont à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint d'AB.

G1 Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que ces quatre examens font partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint d'AB ?

Si oui, merci de compléter le tableau 1 ci-dessous.

Si non, merci de compléter le tableau 2 ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

Tableau 1

Composant	Technique	Référence biblio
C1 Inhibiteur, dosage pondéral	Néphélométrie	PNDS Angioedème Hériditaire 2021 ; Bouillet et al, Presse Med 2018.

¹⁴ Bouillet *et al.*, Presse medicale, 2019;48(1 Pt 1):55-62 ; Busse *et al.*, J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Jan;9(1):132-150.e3. ; Maurer *et al.*, Allergy 2018;73(8):1575-96.

C1 Inhibiteur, dosage fonctionnel	Spectrophotométrie	PNDS Angioedème Hériditaire 2021 ; Bouillet et al, Presse Med 2018.
C1q	Néphélométrie	PNDS Angioedème Hériditaire 2021 ; Bouillet et al, Presse Med 2018.
Ac anti-C1 Inh	ELISA	PNDS Angioedème Hériditaire 2021 ; Bouillet et al, Presse Med 2018.

- Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) : Angioedème Hériditaire : Diagnostic et prise en charge de l'adulte et de l'enfant. Novembre 2021. Centre de Référence des Angioedèmes (CREAK)
- Bouillet L, et al. Diagnostic biologique des angioedèmes bradykiniques : les recommandations du CREAK. Presse Med. (2018)

Tableau 2

Composant	Technique	Place examen dans la prise en charge médicale*	Argumentaire	Référence biblio

* Par ex., fait-il partie de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints d'AB ? Les recherches visant à définir son intérêt médical dans l'AB sont-elles encore en cours ? Ne fait-il en aucun cas partie de la prise en charge médicale des patients atteints d'AB (c'est-à-dire quel que soit le patient, quelle que soit la forme d'AB) ?

G2

Quelle est selon votre organisme professionnel/institution, la place de ces examens dans la prise en charge médicale des patients atteints d'AB ? Par ex., pourraient-ils appartenir à une des catégories suivantes :

- a) à la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint d'AB ?
- b) à des prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints d'AB ?
- c) les recherches visant à définir son intérêt médical dans l'AB sont encore en cours ?
- d) il ne fait en aucun cas partie de la prise en charge médicale des patients atteints d'AB (c'est-à-dire quel que soit le patient, quelle que soit la forme d'AB) ?

Composant	Technique	Place examen dans la prise en charge médicale*	Argumentaire	Référence biblio
C4	Néphélométrie	a	Aide au diagnostic : concentration diminuée dans 95% des cas d'AB	Bouillet et al, Presse Med 2018 ; PNDS Angioedème héréditaire 2021
Immunoblot anti-C1 Inhibiteur	Électrophorèse	b	Aide au diagnostic dans les situations équivoques notamment chez les patients avec AO acquis : mise en évidence de la forme clivée, non fonctionnelle de C1 INH	Bouillet et al, Presse Med 2018 D Ponard, Presse Med 2015 A Malbran, JACI 1988

- Bouillet L, et al. Diagnostic biologique des angioedèmes bradykiniques : les recommandations du CREAK. Presse Med. (2018)
- Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) : Angioedème Héréditaire : Diagnostic et prise en charge de l'adulte et de l'enfant. Novembre 2021. Centre de Référence des Angioedèmes (CREAK)
- D Ponard, Angioedème Héréditaire : Diagnostic biologique. Presse Med 2015.
- A Malbran et al, Acquired angioedema : Observations on the mechanism of action of the autoantibodies directed against C1 esterase inhibitor. JACI 1988 ; 81.

8. Déficits immunitaires primitifs (DIP)

Principales spécialités impliquées : biologie médicale, maladies infectieuses et tropicales, médecine générale, médecine intensive - réanimation, médecine interne et immunologie clinique, médecine d'urgence, pédiatrie

Recommandation de bonne pratique identifiée : *Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management, 2020*¹⁵.

Selon cette recommandation, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les 28 examens suivants appartiennent au groupe 1¹ :

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N Eds ⁹
1^{ère} intention					
CH50	NABM	0316	Dosage sanguin du complément CH50 par réaction d'hémolyse	89 232	?
AH50	LC	K025	AP50 ou AH50 par réaction d'hémolyse	6 015	61
Voie des lectines	LC	K198	Dosage du complément total, voie classique, voie des lectines et voie alterne par technique non hémolytique : par dosage	23 279	37
2^{ème} intention, si CH50 bas					
C1q	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
C1s	LC	K196	C1r, C1s, C2, MBL, antigénémie (par protéine)	4 510	33
C1r	LC	K196	<i>idem</i>	4 510	33
2^{ème} intention, si CH50 et voie des lectines bas					
C2	LC	K196	C1r, C1s, C2, MBL, antigénémie (par protéine)	4 510	33
C4	NABM	1812	Dosage sanguin de la protéine C4 par immunoprécipitation	107 739	?
2^{ème} intention, si voie des lectines basse					
MBL	LC	K196	C1r, C1s, C2, MBL, antigénémie (par protéine)	4 510	33
2^{ème} intention, si AH50 bas					
Facteur B	LC	K038	Facteur B antigénémie	4 410	30
Properdine	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
Facteur H	LC	K194	<i>idem</i>	19 573	173
Facteur I	LC	K194	<i>idem</i>	19 573	173

¹⁵ Brodzski *et al.*, J Clin Immunol 2020;40(4):576-91.

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N Eds ⁹
2^{ème} intention, si plusieurs voies diminuées					
C3	NABM	1811	Dosage sanguin de la protéine C3 par immunoprécipitation	111 430	?
C5	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
C6	LC	K194	<i>idem</i>	19 573	173
C7	LC	K194	<i>idem</i>	19 573	173
C8	LC	K194	<i>idem</i>	19 573	173
C9	LC	K194	<i>idem</i>	19 573	173
2^{ème} intention, si déficit de plus d'un composant					
Facteur H	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
Facteur I	LC	K194	<i>idem</i>	19 573	173
C1 inhibiteur	NABM	1810	dosage sanguin de la protéine C1 inhibiteur par immunoprécipitation	10 377	?
Ac anti-Fact H	LC	K199	Recherche et quantification d'anticorps anti-protéine du complément : anti-C1q, anti-C1inh ou anti-Facteur H (par protéine cible et par isotype)	5 225	124
C3nef	LC	K026	C3 nephritic factor (Ac anti C3 convertase alterne) par technique hémolytique	791	63
2^{ème} intention, si aucun déficit - marqueurs d'activation					
sC5b-9	RIHN	K197	Dosages des fragments d'activation du Complément, C5a, C3a, soluble C5b9, Bb (par protéine)	1 461	61
C3a	RIHN	K197	<i>idem</i>	1 461	61
C5a	RIHN	K197	<i>idem</i>	1 461	61
Bb	RIHN	K197	<i>idem</i>	1 461	61

→ Sur cette base, il pourrait être considéré que ces examens sont à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint d'un DIP.

H1 Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que ces examens font partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint d'un DIP ?

Si oui, merci de compléter le tableau 1 ci-dessous.

Si non, merci de compléter le tableau 2 ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

Tableau 1

DIP	Composant	Technique	Référence biblio
Bilan de 1^{ère} intention			
Déficit en protéine de la voie classique et de la voie finale commune	CH50	Hémolytique	C El Sissy Frontiers in Immunol 2019
Déficit en protéine de la voie alterne et de la voie finale commune	AP50	Hémolytique	C El Sissy Frontiers in Immunol 2019
Déficit en protéine de la voie classique et de la voie alterne	C3	Néphélométrie	A Lopez Lera Seminars Cell Dev Biol 2019
Déficit en protéine de la voie classique	C4	Néphélométrie	A Lopez Lera Seminars Cell Dev Biol 2019
Déficit en properdine (en cas de méningite, notamment de <i>purpura fulimans</i>). Peut être déficitaire avec AP50 normale.	Properdine	ELISA	TE Mollens, Mol Immunology 2007
Déficit en C1 Inhibiteur	C1 Inhibiteur pondéral C1 Inhibiteur fonctionnel	Néphélométrie Test enzymatique	cfr supra Angioedème Bradykinique
Bilan de 2^{ème} intention si CH50 <10% et AP50<10%			
Déficit en protéine de la voie finale commune	C5	Néphélométrie	Brodzski <i>et al.</i> , J Clin Immunol 2020;
Déficit en protéine de la voie finale commune	C6	ELISA	Brodzski <i>et al.</i> , J Clin Immunol 2020;
Déficit en protéine de la voie finale commune	C7	ELISA	Brodzski <i>et al.</i> , J Clin Immunol 2020;
Déficit en protéine de la voie finale commune	C8	Immunodiffusion radial	Brodzski <i>et al.</i> , J Clin Immunol 2020;
Déficit en protéine de la voie finale commune	C9	ELISA	Brodzski <i>et al.</i> , J Clin Immunol 2020;

Bilan de 2 ^{ème} intention si CH50 <10% et AP50 Normale			
Déficit en protéine précoce de la voie classique	C1q	Néphélométrie	C El Sissy Frontiers in Immunol 2019
Déficit en protéine précoce de la voie classique	C2	Immunodiffusion radiale	C El Sissy Frontiers in Immunol 2019
Bilan de 2 ^{ème} intention si antigénémie de C3 effondré et/ou AP50<10%			
Déficit en protéine de régulation de la voie alterne	Facteur H	ELISA	C El Sissy Frontiers in Immunol 2019
Déficit en protéine de régulation de la voie alterne	Facteur I	ELISA	C El Sissy Frontiers in Immunol 2019
Bilan de 2 ^{ème} intention si CH50 Normale et AP50 Normale			
Déficit voie des lectines	MBL pondéral et fonction	ELISA MBL pondéral ELISA activation voie lectine MBL-dependant	A Frazer Abel, Adv in Clin Chem 2016.

- A López-Lera et al., Complement as a diagnostic tool in immunopathology. Seminars in Cell & Developmental Biology 2019;85:86-97
- TE Mollens et al, Complement analysis in the 21st century. Mol Immunology 2007; 44:3838-3849
- A Frazer-Abel et al, Overview of Laboratory Testing and Clinical Presentations of Complement Deficiencies and Dysregulation. Advances in Clinical Chemistry 2016; 77:1-75

Tableau 2

DIP	Composant	Technique	Place examen dans la prise en charge médicale*	Argumentaire	Référence biblio
DIP	Anti-FH	ELISA	d	Inutile pour le diagnostic des DIP	
DIP	C3 Nef	Hémolytique / électrophorétique	d	Inutile pour le diagnostic des DIP	

DIP	sC5b-9	ELISA	d	Inutile pour le diagnostic des DIP	
DIP	C3a	ELISA	d	Inutile pour le diagnostic des DIP	
DIP	C5a	ELISA	d	Inutile pour le diagnostic des DIP	
DIP	Bb	ELISA	d	Inutile pour le diagnostic des DIP	
DIP	Ba	ELISA	d	Inutile pour le diagnostic des DIP	
DIP	C1r	ELISA	c	Intérêt limité	
DIP	C1s	ELISA	c	Intérêt limité	

** Par ex., fait-il partie de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de DIP ? Les recherches visant à définir son intérêt médical dans les DIP sont-elles encore en cours ? Ne fait-il en aucun cas partie de la prise en charge médicale des patients atteints de DIP (c'est-à-dire quel que soit le patient, quel que soit le DIP, quelle que soit la forme de DIP) ?*

NB : dans cette recommandation, ont aussi été identifiés d'autres dosages (MASP 1/2, Fact D, anti-Fact B, anti-C4nef, C4a, C4d, C3d, iC3B, Ba et C3 convertase) inscrits ni sur la LC, le RIHN ou la NABM. Si votre organisme professionnel ou institution considère effectivement qu'ils font partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de DIP, vous pouvez l'indiquer dans la section ci-dessous, intitulée « Situations (maladies ou examens) non encore traitées ».

9. Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)

Principales spécialités impliquées : biologie médicale, ophtalmologie

Recommandations de bonne pratique et autres documents identifiés : *American Academy of Ophthalmology. Age-Related Macular Degeneration Preferred Practice Pattern®*, 2019 ; *National Institute for Health and Care Excellence. Age-related macular degeneration*, 2018¹⁶.

Aucune de ces deux recommandations n'évoque des explorations du complément dans la prise en charge des patients atteints de DMLA, y compris pour des cas particuliers.

- Sur cette base, il pourrait être considéré que l'exploration du complément ne fait pas partie de la prise en charge médicale des patients atteints de DMLA, y compris pour des cas particuliers.

11 Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que l'exploration du complément ne fait pas partie de la prise en charge médicale des patients atteints de DMLA, y compris pour des cas particuliers ?

Oui (= il n'en fait pas partie).

Non (= si, il en fait partie), merci de compléter le tableau ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

Composant	Technique	Place examen dans la prise en charge médicale*	Argumentaire	Référence biblio

* Par ex., fait-il partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de DMLA ? Fait-il partie de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de DMLA ? Les recherches visant à définir son intérêt médical dans la DMLA sont-elles encore en cours ?

¹⁶ AAO. *Age-Related Macular Degeneration Preferred Practice Pattern®*. San Francisco: AAO; 2019 ; NICE. *Age-related macular degeneration*. London: NICE; 2018.

10. Examens du groupe 2

Principales spécialités impliquées : toutes

Ce groupe est constitué par les examens inscrits sur la Liste complémentaire (LC), et qui :

- sont explicitement non retenus dans les recommandations de bonne pratique ou documents équivalents, ou n'y figurent pas ;
- et sont inclus dans des actes avec des volumes faibles à très faibles de réalisation.

Il s'agit des huit examens suivants :

Liste	Code ⁶	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N EdS ⁹
LC	K033	Dosage fonctionnel de C2	238	31
LC	K034	Dosage fonctionnel de C4	164	11
LC	K036	Dosage fonctionnel du facteur I	79	3
LC	K044	Phénotypage du composant C4 (protéines du complément)	1	1
LC	K135	Immunoblot anti-C1 inhibiteur	114	31
LC	K137	Mannan Binding Lectin (MBL) (dosage fonctionnel)	24	5
LC	K156	Dépistage des déficits d'interaction du facteur H aux surfaces	2	2
LC	K194	C4Bp	19 573 ¹⁷	173

- Sur cette base, il peut être considéré que ces huit examens ne sont pas à réaliser - ni dans la prise en charge médicale standard de patients habituels, ni dans des prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers - et qu'ils ne font pas l'objet de recherche en cours (quelle que soit la maladie).

J1 Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que ces huit examens ne font pas partie ni de la prise en charge médicale standard de patients habituels, ni de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers (quelle que soit la maladie) ? Et qu'ils ne font pas l'objet de recherche en cours ?

Oui (= ils n'en font pas partie).

Non (= si, ils en font partie), merci de compléter le tableau ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

¹⁷ Ce volume de réalisation (et le nombre d'établissement de la colonne suivante) correspond à l'ensemble des dosages contenus dans cet acte K194 (C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine).

Maladie / Indication	Composant	Technique	Place examen dans cette maladie*	Argumentaire	Référence biblio
LES / DIP	Dosage fonctionnel de C2	Hémolyse	b	Dépistage déficit en C2 / caractérisation des déficits en C2	A Frazer Abel, Adv in Clin Chem 2016
LES/ DIP	Dosage fonctionnel de C4	Hémolyse	b	Dépistage déficit en C4 / caractérisation des déficits en C4	A Frazer Abel, Adv in Clin Chem 2016
AB	Immunoblot de C1 Inhibiteur	Electrophorèse	b	Aide au diagnostic dans les situations équivoques chez les patients avec AO acquis : mise en évidence de la forme clivée, non fonctionnelle de C1 INH	Bouillet et al, Presse Med 2018 D Ponard, Presse Med 2015 A Malbran, JACI 1988
DIP	Mannan Binding Lectin (MBL) (dosage fonctionnel)	ELISA activation voie lectine MBL-dépendant	b	Examen à réaliser en 2 ^{ème} intention pour le dépistage des DIP	A Frazer Abel, Adv in Clin Chem 2016.
DIP/SHUa/GC2	Dosage fonctionnel du Facteur I	Hémolytique	b	Caractérisation des déficits en Facteur I	
?	C4bp	ELISA	d	Aucun intérêt dans le pathologie du complément	
SHUa/GC3	Dépistage des déficits d'interaction du facteur H aux surfaces	Cellulaire	d	Aucune démonstration de l'intérêt de la prise en charge du patient	
LES/DIP	Phénotype du composant C4	Electrophorèse	d	Abandon/ Pas de relevance clinique	

31

	(protéines du complément)				

** Par ex., fait-il partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de cette maladie ? Fait-il partie de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de cette maladie ? Les recherches visant à définir son intérêt médical dans cette maladie sont-elles encore en cours ?*

- Bouillet L, et al. Diagnostic biologique des angioedèmes bradykiniques : les recommandations du CREAK. Presse Med. (2018)
- Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) : Angioedème Héréditaire : Diagnostic et prise en charge de l'adulte et de l'enfant. Novembre 2021. Centre de Référence des Angioedèmes (CREAK)
- D Ponard, Angioedème Héréditaire : Diagnostic biologique. Presse Med 2015.
- A Malbran et al, Acquired angioedema : Observations on the mechanism of action of the autoantibodies directed against C1 esterase inhibitor. JACI 1988 ; 81.
- A Frazer-Abel et al, Overview of Laboratory Testing and Clinical Presentations of Complement Deficiencies and Dysregulation. Advances in Clinical Chemistry 2016; 77:1-75

11. Techniques de laboratoire : ELISA vs technique hémolytique

Principales spécialités impliquées : biologie médicale

Constat : certains actes précisent la technique à employer pour l'examen, qui peut être la technique hémolytique ou la technique non hémolytique (ELISA).

K1 Quel est le bénéfice de l'ELISA vs la technique hémolytique ?

Réponse : merci d'apporter une réponse par composant si nécessaire

• CH50

Trois techniques actuellement disponibles :

1. Test hémolytique : technique de référence.

Ce test évalue l'activité fonctionnelle globale de la voie classique et de la voie finale commune en mesurant la lyse de cellules, produit final de l'activation du complément. Le test est réalisé à l'aide d'érythrocytes hétérologues (globules rouges de mouton, GRM), sensibilisés par des anticorps anti-globules rouge de mouton, en présence du plasma à tester dans des conditions expérimentales définies où seulement la voie classique est activée). Ce dosage détermine la quantité de plasma du patient capable d'entraîner la lyse de 50 % d'un nombre donné de globules rouges de moutons sensibilisés.

Bénéfices : technique sensible et de faible coût.

Inconvénients : technique manuelle, non automatisable, complexe à mettre en œuvre et à standardiser (utilisation de globules rouges de mouton), nécessite un laboratoire spécialisé.

2. Technique avec liposomes

L'activité lytique du complément est mesurée en mélangeant l'échantillon du patient en présence de liposomes contenant du glucose-6-phosphate (G6P) ; les liposomes seront lysés lors de l'activation des voies classique et terminale du complément. G6P est ensuite exposé et la réduction du nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) est

33

mesurée à 340 nm par spectrophotométrie. Ces dosages sont généralement réalisés avec lecture en point final, ce qui améliore l'automatisation, mais peut être moins précis pour les résultats qui sont en dehors de l'intervalle de référence.

Bénéfices : automatisation possible

Inconvénients : manque de sensibilité / Moins bonne sensibilité par rapport à la technique hémolytique. Cela pose un problème dans le dépistage des déficits en protéines du complément et dans le suivi des patients traités par eculizumab.

3. **Test ELISA**

Ce test mesure les neo-épitopes générés suite à l'activation du complément sur support solide préalablement coâté par des IgM dans des conditions expérimentales permettant l'initiation de la voie classique et l'inactivation des deux autres voies du Complément.

Bénéfices : automatisation possible / accréditation possible

Inconvénients: cout (>B35 par test) ; nécessite d'adapter la définition nom du test et la cotation (CH50 détermine la quantité de plasma capable de lyser 50% des GRM)

• **C3 NeF**

A cause de l'hétérogénéité des C3NeFs et de leur dosage s'appuyant sur des mesures fonctionnelles complexes, leur détection peut parfois être problématique. Une évaluation récente « European Quality Assesement » a indiqué que la mesure des C3NeFs était correcte dans seulement la moitié des laboratoires participants (*Prohászka Z et al, Complement analysis 2016: clinical indications, laboratory diagnostics and quality control. Immunobiology 2016 ; 221:1247–1258*). Une méthode robuste et reproductible pour la détection des C3NeFs est toujours manquante. Une attention particulière doit être portée à la standardisation de ces dosages, qui doivent être réalisés par des laboratoires spécialisés.

Plusieurs techniques sont actuellement disponibles :

1. **Test hémolytique**

Cette technique mesure le clivage de C3 par la C3 convertase alterne stabilisée par le C3NeF.

2. **Test électrophorétique**

Ce dosage met en œuvre une technique d'immunoélectrophorèse bidimensionnelle et d'immunofixation pour mesurer les produits de dégradation de C3 pour déduire la présence de C3 NeF (*Y Zhang, Clin J Am Soc Nephrol 7: 265–274, 2012*)

3. Test ELISA

Ce test évalue la capacité des C3NeFs de se lier à la C3 convertase alterne et stabiliser ce complexe.

A noter qu'il est possible que certains patients soient positifs dans certains cas, mais pas pour toutes les techniques. Une combinaison des différentes techniques de dosage a été proposée pour mieux identifier la plupart des C3Nef (*D Paixao-Cavalcante, Kidney International 2012 ;82 :1084–109*).

12. Situations (maladies ou examens) non encore traitées

Principales spécialités impliquées : toutes

- L1 Y aurait-il d'autres maladies/indications que celles traitées dans les sections précédentes, pour lesquelles des explorations du complément seraient à réaliser selon votre organisme professionnel/institution ?
Si oui, merci de compléter le tableau ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par maladie/indication, et par examen

Maladie / Indication	Composant	Technique	Place examen dans cette maladie*	Référence biblio	Commentaire éventuel
SHUa	CD46	Cytométrie en flux	a	C Nester, Mol Immunol 2015	
Cryo	C1q	Néphélométrie	a		Complète le bilan pour argumenter la présence de CG (C1q bas)
DIP	MBL fonctionnel	ELISA activation voie lectine MBL-dépendant	b	A Frazer-Abel Adv in Clin Chem 2016	Dépistage DIP
LES	CH50	Hémolyse	a	PNDS Lupus 2017	Définit l'activation de la voie classique dans la poussée
LES	C1q	Néphélométrie	a	PNDS Lupus 2017	
LES	Ac anti-C1q	ELISA	a	M. Trendelenburg et al., Nephrol Dial Transplant 2006	Marqueur de néphrite lupique
VH	CH50	Hémolyse	a	Jachiet et al., Arthritis Rheumatol 2015	Définit l'activation de la voie classique
AB	Immunoblot de C1 Inhibiteur	Électrophorèse	b	Bouillet et al, Presse Med 2018 ; Ponard D, Presse Med 2015.	Aide à la définition de certaines formes d'AB
AB	C4	Néphélométrie	a	Bouillet et al, Presse Med 2018 ; PNDS Angioedème héréditaire 2021	Aide au diagnostic

Par ex., cet examen fait-il partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de cette maladie ? Fait-il partie de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de cette maladie ? Les recherches visant à définir son intérêt médical dans cette maladie sont-elles encore en cours ?

- C.M. Nester et al. Atypical aHUS:State of the art. Molecular Immunology 67 (2015) 31–42

- A López-Lera et al., Complement as a diagnostic tool in immunopathology. Seminars in Cell & Developmental Biology 2019;85:86-97
- A Frazer-Abel et al, Overview of Laboratory Testing and Clinical Presentations of Complement Deficiencies and Dysregulation. Advances in Clinical Chemistry 2016; 77:1-75
- Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) : Lupus Systémique. Centre de Référence pour le Lupus, le Syndrome des Antiphospholipides et autres maladies auto-immunes rares. Filière de santé des Maladies Auto-Immunes et Auto-Inflammatoires Rares (FAIR) Janvier 2017 (mise à jour Février 2020).
- M. Trendelenburg et al., High prevalence of anti-C1q antibodies in biopsy proven active lupus nephritis. Nephrol Dial Transplant 2006 ; 21: 3115–3121
- Jachiet et al., The Clinical Spectrum and Therapeutic Management of Hypocomplementemic Urticarial Vasculitis. Arthritis Rheumatol 2015 ; 67:527-34.
- Bouillet L, et al. Diagnostic biologique des angioedèmes bradykiniques : les recommandations du CREAK. Presse Med. (2018)
- D Ponard, Angioedème Héritaire : Diagnostic biologique. Presse Med 2015
- Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) : Angioedème Héritaire : Diagnostic et prise en charge de l'adulte et de l'enfant. Novembre 2021.Centre de Référence des Angioedèmes (CREAK)

L2 Y aurait-il d'autres composants du système du complément que ceux déjà traités dans ce document, qui dans certaines maladies/indications seraient à explorer selon votre organisme professionnel/institution ?

Si oui, merci de compléter le tableau ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen et par maladie/indication

Maladie / Indication	Composant	Technique	Place examen dans cette maladie*	Référence biblio	Commentaire éventuel
HPN	CD55 / CD59	Cytométrie en flux	a	A Lopez-Lera Immunobiology 2019	
LES, polyarthrite rhumatoïde, glomérulonéphrites	Complexes immuns circulants	Précipitation au PEG – dosage du C1q libre par néphélométrie	b	KA Davies, Br J Rheum 1996	

Par ex., cet examen fait-il partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de cette maladie ? Fait-il partie de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de cette maladie ? Les recherches visant à définir son intérêt médical dans cette maladie sont-elles encore en cours ?

- A López-Lera et al., Complement as a diagnostic tool in immunopathology. Seminars in Cell & Developmental Biology 2019;85:86-97
- KA Davies, Complement, Immune complexes and systemic lupus erythematosus. British Journal of Rheumatology 1996;35:5-23

L3 Y aurait-il d'autres manières (techniques) d'explorer (rechercher, doser) les composants du système du complément qui dans certaines maladies/indications, seraient à utiliser selon votre organisme professionnel/institution ?

Si oui, merci de compléter le tableau ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen et par maladie/indication

Maladie / Indication	Composant	Technique	Place examen dans cette maladie*	Référence biblio	Commentaire éventuel

Par ex., cet examen fait-il partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de cette maladie ?
Fait-il partie de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de cette maladie ? Les recherches visant à définir son intérêt médical dans cette maladie sont-elles encore en cours ?

13. Commentaires libres

Principales spécialités impliquées : toutes

M1 Votre organisme professionnel/institution aurait-il/elle des commentaires, des remarques... à faire sur ce sujet des explorations des différents composants du système du complément ?

Réponse :

L'exploration du Complément se réalise en cascade, avec une **stratégie raisonnée et orientée par les renseignements cliniques** accompagnant la prescription.

Le **bilan de première intention** comprend un test fonctionnel global, le **CH50**, et les dosages quantitatifs des protéines **C3 et C4**. Le CH50 explore les composants de la voie classique (C1q, C4, C2, C3) et ceux de la voie finale (C5 à C9). L'investigation des autres protéines du complément pourra compléter ce premier niveau d'exploration en fonction du contexte clinique.

Dans un contexte d'infections récidivantes, l'étude de l'activité fonctionnelle de la voie alterne (AP50) complète ce bilan de première intention.

En cas de suspicion d'angioedème bradykinique, il est indispensable de doser la concentration et la fonction de la protéine C1 Inhibiteur.

Il est à noter que le complément peut être activé *in vitro* dans le tube de prélèvement de type tube sec (sérum). Il est important de doser les activités du complément sur plasma, prélèvement de type citrate ou EDTA. Les valeurs de référence dépendent du fournisseur de réactifs et des techniques de dosage. Il est par conséquent souhaitable de faire réaliser les analyses dans un même laboratoire pour le suivi des patients.

Les résultats des analyses de première intention orientent la suite du bilan biologique, selon le contexte clinique, et peuvent justifier la nécessité de réaliser des analyses spécialisées du complément, exécutées par les laboratoires de référence.

Les laboratoires experts doivent pouvoir juger de la pertinence ou pas des analyses demandées avec le contexte clinique et adapter la prescription initiale selon les premiers résultats, apportant leur expertise en collaboration étroite avec les cliniciens afin d'assurer la prise en charge optimale du patient.

40

L'interprétation des résultats est complexe, contextualisée avec le reste du bilan biologique et les renseignements cliniques, et doit être réalisée par un biologiste expert.

Il s'ensuit que le diagnostic et suivi des pathologies liées au système du complément doit rester du domaine d'expertise des laboratoires de référence.

Par ailleurs,

La réalisation des actes dit à volume faible /très faible de réalisation » doit continuer à rester possible lorsque la concertation clinico-biologique juge de leur pertinence pour la prise en charge du patient.

Inversement, l'inscription à la NABM d'analyses complexes sans recommandation de pertinence, réalisation et standardisation pourrait avoir pour conséquences :

- Risques économiques : sur-prescription d'actes de biologie.
- Risques pour le patient : réalisation d'analyses hors contexte clinique, non interprétables ...



DOCUMENT RÉCAPITULATIF
« EXAMENS PERMETTANT L'EXPLORATION DES DIFFÉRENTS
COMPOSANTS DU SYSTÈME DU COMPLÉMENT »

Octobre 2021

Nom de l'organisme professionnel / institution :
LBM - HEGP

SOMMAIRE

1. Syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa)	3
2. Glomérulonéphrite à dépôts de C3 (GNC3)	7
3. Suivi d'un patient traité par Eculizumab (SOLIRIS®)	11
4. Lupus érythémateux disséminé	13
5. Vascularite hypocomplémentémique (VH)	15
6. Cryoglobulinémie (CG)	17
7. Angioœdème bradykinique (AB)	18
8. Déficits immunitaires primitifs (DIP)	20
9. Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)	25
10. Examens du groupe 2	26
11. Techniques de laboratoire : ELISA vs technique hémolytique	28
12. Situations (maladies ou examens) non encore traitées	30
13. Commentaires libres	36

1. Syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa)

Principales spécialités impliquées : biologie médicale, néphrologie, pédiatrie

Documents identifiés : *Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference, 2017*⁴ ; Protocole national de diagnostic et de soins du syndrome hémolytique et urémique, 2021⁵.

Selon ces documents, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les sept examens suivants appartiennent au groupe 1¹ :

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N EdS ⁹
C3	NABM	1811	Dosage sanguin de la protéine C3 par immunoprécipitation	111 430	?
C4	NABM	1812	Dosage sanguin de la protéine C4 par immunoprécipitation	107 739	?
Facteur H	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
Facteur I	LC	K194	<i>Idem</i>	19 573	173
CH50	NABM	0316	Dosage sanguin du complément CH50 par réaction d'hémolyse	89 232	?
AH50	LC	K025	AP50 ou AH50 par réaction d'hémolyse	6 015	61
Ac anti-Fact H	LC	K199	Recherche et quantification d'anticorps anti-protéine du complément : anti-C1q, anti-C1inh ou anti-Facteur H (par protéine cible et par isotype)	5 225	124

→ Sur cette base, il pourrait être considéré que ces sept examens sont à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de SHUa.

A1 | **Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que ces sept examens font partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de SHUa ?**

Si oui, merci de compléter le tableau 1 ci-dessous.

Si non, merci de compléter le tableau 2 ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

⁴ Goodship *et al.*, *Kidney Int* 2017;91(3):539-51.

⁵ Centres de référence des maladies rénales et des microangiopathies thrombotiques.

⁶ NABM : Nomenclature des actes de biologie médicale ; LC : Liste complémentaire ; RIHN : Référentiel des actes innovants hors nomenclature.

⁷ De nombreux actes de la LC et du RIHN ne sont pas spécifiques d'un seul composant du complément.

⁸ Volume de réalisation France entière, en 2019 pour la NABM, en 2018 pour la LC et le RIHN (dernière année transmise).

⁹ Nombre d'établissements de santé où l'acte a été codé, France entière et 2018, uniquement pour la LC et le RIHN.

Tableau 1

Composant	Technique	Référence biblio
C3	nephelometrie	Lemaire et al ; Fakouri et al ; KDIGO. PNDS
C4	nephelometrie	Lemaire et al ; Fakouri et al ; KDIGO. PNDS
Facteur H	ELISA	Lemaire et al ; Fakouri et al ; KDIGO
Facteur I	ELISA	Lemaire et al ; Fakouri et al ; KDIGO. PNDS
CH50	HEMOLYTIQUE	Peffault de Latour R, PNDS, KDIGO
Ac anti-Fact H	ELISA	Lemaire et al ; Fakouri et al ; KDIGO. PNDS

Lemaire M, et al Inherited Kidney Complement Diseases. Clin J Am Soc Nephrol. 2021 Jun;16(6):942-956.

Fakhouri F et al . Haemolytic uraemic syndrome. Lancet. 2017 Aug 12;390(10095):681-696.

Peffault de Latour R, et al. Assessing complement blockade in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab. Blood. 2015 Jan 29;125(5):775-83. doi: 10.1182/blood-2014-03-560540.

Alternative complement pathway assessment in patients with atypical HUS.

Roumenina LT, Loirat C, Dragon-Durey MA, Halbwachs-Mecarelli L, Sautes-Fridman C, Fremeaux-Bacchi V. J Immunol Methods. 2011 Feb 28;365(1-2):8-26.

Tableau 2

Composant	Technique	Place examen dans la prise en charge médicale*	Argumentaire	Référence biblio
AH50/AP50	Hemolytique	proposé par les industriels pour évaluer l'efficacité du blocage du complément par les inhibiteurs de la voie alterne	N'a pas été évalué par des laboratoires de diagnostic Technique peu sensible	

* Par ex., fait-il partie de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de SHUa ? Les recherches visant à définir son intérêt médical dans le SHUa sont-elles encore en cours ? Ne fait-il en aucun cas partie de la prise en charge médicale des patients atteints de SHUa (c'est-à-dire quel que soit le patient, quelle que soit la forme du SHUa) ?

NB : dans ces deux références, a aussi été identifié le dosage du MCP/CD46, inscrit ni sur la LC, le RIHN ou la NABM. Si votre organisme professionnel ou institution considère effectivement que ce dosage fait partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de SHUa, vous pouvez l'indiquer dans la section ci-dessous, intitulée « Situations (maladies ou examens) non encore traitées »

Selon ces mêmes deux documents, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les six examens suivants appartiennent au groupe 3² :

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N EdS ⁹
Facteur B	LC	K038	Facteur B antigénémie	4 410	30
C5	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
Properdine	LC	K194	<i>Idem</i>	19 573	173
Bb	RIHN	K197	Dosages des fragments d'activation du Complément, C5a, C3a, soluble C5b9, Bb (par protéine)	1 461	61
sC5b-9	RIHN	K197	<i>Idem</i>	1 461	61
Facteur H (dos fonctionnel)	LC	K035	Dosage fonctionnel du facteur H	183	18

→ Ces éléments ne suffisent pas à donner des indications quant à la place ou à l'absence de place de ces six examens dans la prise en charge médicale des patients atteints de SHUa.

A2 Quelle est selon votre organisme professionnel/institution, la place de ces six examens dans la prise en charge médicale des patients atteints de SHUa ? Par ex., pourraient-ils appartenir à une des catégories suivantes :

- à la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de SHUa ?
- à des prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de SHUa ?
- les recherches visant à définir son intérêt médical dans le SHUa sont encore en cours ?
- il ne fait en aucun cas partie de la prise en charge médicale des patients atteints de SHUa (c'est-à-dire quel que soit le patient, quelle que soit la forme du SHUa) ?

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

Composant	Technique	Catégorie (a, b, c, d ou autre)	Argumentaire	Référence biblio
MCP/CD46	Cytométrie en flux	a	10% des patients avec un déficit en CD46	Lemaire, Fakouri, KDIGO, PNDS

sC5b9	ELISA	a	Evaluation du risque de recidive du SHUa à l'arrêt de l'eculizumab	Fakhouri et al
Facteur B	ELISA	b	Peu utile dans le bilan biologique (moins de 1% de variant pathogene sur le gene de B)	Lemaire et al, KDIGO
C5	ELISA	c	Interet pour le suivi de la therapeutique ?	
Properdine	ELISA	c	A l'etude, role majeur pour le passage d'une C3 à C5 convertase	
Bb	ELISA	c	Biomarqueur d'activation de la voie alterne à l'etude pour le diagnostic de la MAT complement dependante (PHRC en cours)	
Facteur H (dos fonctionnel)	Hemolytique	b	Etude des consequences d'un variant de CFH	Lemaire et al

Lemaire M, Noone D, Lapeyraque AL, Licht C, Frémeaux-Bacchi V. Inherited Kidney Complement Diseases. Clin J Am Soc Nephrol. 2021 Jun;16(6):942-956.

Fakhouri F et al . Eculizumab discontinuation in children and adults with atypical hemolytic-uremic syndrome: a prospective multicenter study. Blood. 2021 May 6;137(18):2438-2449.
Thrombotic microangiopathy in aHUS and beyond: clinical clues from complement genetics.

Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V. Nat Rev Nephrol. 2021 Aug;17(8):543-553.

2. Glomérulonéphrite à dépôts de C3 (GNC3)

Principales spécialités impliquées : biologie médicale, néphrologie

Conférence identifiée : *Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference, 2017*⁴.

Selon cette conférence, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les sept examens suivants appartiennent au groupe 1¹ :

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N EdS ⁹
C3	NABM	1811	Dosage sanguin de la protéine C3 par immunoprécipitation	111 430	?
C4	NABM	1812	Dosage sanguin de la protéine C4 par immunoprécipitation	107 739	?
Facteur H	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
Facteur I	LC	K194	<i>Idem</i>	19 573	173
CH50	NABM	0316	Dosage sanguin du complément CH50 par réaction d'hémolyse	89 232	?
AH50	LC	K025	AP50 ou AH50 par réaction d'hémolyse	6 015	61
Ac anti-Fact H	LC	K199	Recherche et quantification d'anticorps anti-protéine du complément : anti-C1q, anti-C1inh ou anti-Facteur H (par protéine cible et par isotype)	5 225	124

→ Sur cette base, il pourrait être considéré que ces sept examens sont à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de GNC3.

B1 Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que ces sept examens font partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de GNC3 ?

Si oui, merci de compléter le tableau 1 ci-dessous.

Si non, merci de compléter le tableau 2 ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

Tableau 1

Composant	Technique	Référence biblio
C3	nephelometrie	Smith RJH et al ; Fakhouri et al, KDIGO
C4	nephelometrie	Smith RJH et al ; Fakhouri et al, KDIGO
Facteur H	ELISA	Smith RJH et al ; Fakhouri et al, KDIGO

7

Facteur I	ELISA	Smith RJH et al ; Fakhouri et al, KDIGO
CH50	HEMOLYTIQUE	Smith RJH et al ; Fakhouri et al, KDIGO
Ac anti-Fact H	ELISA	Smith RJH et al ; Fakhouri et al, KDIGO

C3 glomerulopathy - understanding a rare complement-driven renal disease.

Smith RJH, et al Nat Rev Nephrol. 2019 Mar;15(3):129-143.

Fakhouri F, Le Quintrec M, Frémeaux-Bacchi V. Practical management of C3 glomerulopathy and Ig-mediated MPGN: facts and uncertainties. Kidney Int. 2020 Nov;98(5):1135-1148.

Tableau 2

Composant	Technique	Place examen dans la prise en charge médicale*	Argumentaire	Référence biblio
AH50/AP50	Hemolytique	proposé par les industriels pour évaluer l'efficacité du blocage du complément par les inhibiteurs de la voie alterne	N'a pas été évalué par des laboratoires de diagnostic Technique peu sensible	

* Par ex., fait-il partie de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de GNC3 ? Les recherches visant à définir son intérêt médical dans la GNC3 sont-elles encore en cours ? Ne fait-il en aucun cas partie de la prise en charge médicale des patients atteints de GNC3 (c'est-à-dire quel que soit le patient, quelle que soit la forme de GNC3) ?

Selon cette même conférence, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les sept examens suivants appartiennent au groupe 3² :

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N EdS ⁹
Facteur B	LC	K038	Facteur B antigénémie	4 410	30
C5	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
Properdine	LC	K194	<i>Idem</i>	19 573	173
Bb	RIHN	K197	Dosages des fragments d'activation du Complément, C5a, C3a, soluble C5b9, Bb (par protéine)	1 461	61
sC5b-9	RIHN	K197	<i>Idem</i>	1 461	61
Facteur H (dos fonctionnel)	LC	K035	Dosage fonctionnel du facteur H	183	18
C3Nef	LC	K026	C3 nephritic factor (Ac anti C3 convertase alterne) par technique hémolytique	791	63

- Ces éléments ne suffisent pas à donner des indications quant à la place ou à l'absence de place de ces sept examens dans la prise en charge médicale des patients atteints de GNC3.

- B2** Quelle est selon votre organisme professionnel/institution, la place de ces sept examens dans la prise en charge médicale des patients atteints de GNC3 ? Par ex., pourraient-ils appartenir à une des catégories suivantes :
- a) à la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de GNC3 ?
 - b) à des prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de GNC3 ?
 - c) les recherches visant à définir son intérêt médical dans la GNC3 sont encore en cours ?
 - d) il ne fait en aucun cas partie de la prise en charge médicale des patients atteints de GNC3 (c'est-à-dire quel que soit le patient, quelle que soit la forme de GNC3) ?

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

Composant	Technique	Catégorie (a, b, c, d ou autre)	Argumentaire	Référence biblio
Ac anti Facteur B	ELISA	a	90% des cas de GN aig post infectieuse (diagnostic différentiel avec GC3 enfant)	Chauvet et al
Ac anti C3b	ELISA	a	5% des GC3	Marinozzi et al
C3 NeF	hemolytique	a	50% des GC3	KDIGO
Ac anti C5 Nef	hemolytique	b	50% des GC3	KDIGO
sC5b9	ELISA	a	Argument pour impliquer l'activation voie finale commune	KDIGO, Marinozzi
Facteur B	ELISA	b	Peu utile dans le bilan biologique	
C5	ELISA	c	Interet pour le suivi de la thérapeutique ?	
Properdine	ELISA	c	A l'etude, role majeur pour le passage d'une C3 à C5 convertase	Corvillo F

Bb	ELISA	c	Biomarqueur d'activation de la voie alterne à l'étude pour le diagnostic de la MAT complément dépendante	
Facteur H (dos fonctionnel)	Hemolytique	b	Etude des conséquences d'un variant de CFH	

Marinozzi MC, et al C5 nephritic factors drive the biological phenotype of C3 glomerulopathies. Kidney Int. 2017 Nov;92(5):1232-1241.

Corvillo F, et al. Clin Exp Immunol. 2016 Apr;184(1):118-25.

Marinozzi MC, et al Anti-Factor B and Anti-C3b Autoantibodies in C3 Glomerulopathy and Ig-Associated Membranoproliferative GN. J Am Soc Nephrol. 2017 May;28(5):1603-1613.

Chauvet S, et al Anti-Factor B Antibodies and Acute Postinfectious GN in Children. J Am Soc Nephrol. 2020 Apr;31(4):829-840.

NB : dans cette référence, ont aussi été identifiés d'autres dosages (C3b, C3c, C4nef, C5nef, anti-Fact B) inscrits ni sur la LC, le RIHN ou la NABM. Si votre organisme professionnel ou institution considère qu'ils font partie d'une des prises en charge médicales de la GNC3 (a, b, c, d), vous pouvez l'indiquer dans la section ci-dessous, intitulée « Situations (maladies ou examens) non encore traitées ».

3. Suivi d'un patient traité par Eculizumab (SOLIRIS®)

Principales spécialités impliquées : biologie médicale, néphrologie

Conférence identifiée : *Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference, 2017*⁴.

Selon cette conférence, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les deux examens suivants appartiennent au groupe 1¹ :

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N EdS ⁹
CH50	NABM	0316	Dosage sanguin du complément CH50 par réaction d'hémolyse	89 232	?
AH50	LC	K025	AP50 ou AH50 par réaction d'hémolyse	6 015	61

- Sur cette base, il pourrait être considéré que ces deux examens sont à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel traité par Eculizumab.

C1 Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que ces deux examens font partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel traité par Eculizumab ?

Si oui, merci de compléter le tableau 1 ci-dessous.

Si non, merci de compléter le tableau 2 ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

Tableau 1

Composant	Technique	Référence biblio
CH50	hemolytique	Peffault de Latour R

Peffault de Latour R, et al Assessing complement blockade in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab. Blood. 2015 Jan 29;125(5):775-83. doi: 10.1182/blood-2014-03-560540.

Tableau 2

Composant	Technique	Place examen dans la prise en charge médicale*	Argumentaire	Référence biblio
AH50/AP50	Hemolytique	exceptionnelles	Faible sensibilité	

* Par ex., fait-il partie de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers traités par Eculizumab ?
 Les recherches visant à définir son intérêt médical dans le suivi du traitement par Eculizumab sont-elles encore en cours ? Ne fait-il en aucun cas partie de la prise en charge médicale des patients traités par Eculizumab (c'est-à-dire quel que soit le patient) ?

Selon cette même conférence, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les deux examens suivants appartiennent au groupe 3² :

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N EdS ⁹
C5 libre	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
sC5b-9	RIHN	K197	Dosages des fragments d'activation du Complément, C5a, C3a, soluble C5b9, Bb (par protéine)	1 461	61

→ Ces éléments ne suffisent pas à donner des indications quant à la place ou à l'absence de place de ces deux examens dans la prise en charge médicale des patients traités par Eculizumab.

- C2** Quelle est selon votre organisme professionnel/institution, la place de ces deux examens dans la prise en charge médicale des patients traités par Eculizumab ? Par ex., pourraient-ils appartenir à une des catégories suivantes :
- a) à la prise en charge médicale standard du patient habituel traités par Eculizumab ?
 - b) à des prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers traités par Eculizumab ?
 - c) les recherches visant à définir son intérêt médical dans le suivi du traitement par Eculizumab sont encore en cours ?
 - d) il ne fait en aucun cas partie de la prise en charge médicale des patients traités par Eculizumab (c'est-à-dire quel que soit le patient) ?

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

Composant	Technique	Catégorie (a, b, c, d ou autre)	Argumentaire	Référence biblio
C5 libre	A déterminer	c	A différencier du dosage de C5 par ELISA (C5 total)	
sC5b-9	ELISA	c	Origine mixte du sC5b9 (neo-clivage de C5)	

4. Lupus érythémateux disséminé

Principales spécialités impliquées : biologie médicale, dermatologie, médecine interne, néphrologie, rhumatologie

Recommandations de bonne pratique identifiées : *The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults*, 2018 ; *Canadian Rheumatology Association Recommendations for the Assessment and Monitoring of Systemic Lupus Erythematosus*, 2018 ; *Diagnosis, Monitoring, and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines*, 2015¹⁰.

Selon ces trois recommandations, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les deux examens suivants appartiennent au groupe 1¹ :

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte	Volume ⁸
C3	NABM	1811	Dosage sanguin de la protéine C3 par immunoprécipitation	111 430
C4	NABM	1812	Dosage sanguin de la protéine C4 par immunoprécipitation	107 739

- Sur cette base, il pourrait être considéré que ces deux examens sont à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de lupus.

D1 Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que ces deux examens font partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de lupus ?

Si oui, merci de compléter le tableau 1 ci-dessous.

Si non, merci de compléter le tableau 2 ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

Tableau 1

Composant	Technique	Référence biblio
C3	nephelometrie	
C4	nephelometrie	

Tableau 2

Composant	Technique	Place examen dans la prise en charge médicale*	Argumentaire	Référence biblio

* Par ex., fait-il partie de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de lupus ? Les

¹⁰ Gordon C *et al.*, *Rheumatol* 2018;57(1):e1-e45 ; Keeling *et al.*, *J rheumatol* 2018;45(10):1426-39 ; Tunncliffe *et al.*, *Arthritis Care Res* 2015;67(10):1440-52.

recherches visant à définir son intérêt médical dans le lupus sont-elles encore en cours ? Ne fait-il en aucun cas partie de la prise en charge médicale des patients atteints de lupus (c'est-à-dire quel que soit le patient, quelle que soit la forme de lupus) ?

D2 -Quelle est selon votre organisme professionnel/institution, la place de ces examens dans la prise en charge médicale des patients lupus ? Par ex., pourraient-ils appartenir à une des catégories suivantes :

- a) à la prise en charge médicale standard du patient?**
- b) à des prises en charge médicales exceptionnelles de patients**
- c) les recherches visant à définir son intérêt médical**

Composant	Technique	Place examen dans la prise en charge médicale*	Argumentaire	Référence biblio
CH50	Hemolytique	a	Recherche de deficit complet en proteine de la voie classique Rare cas mais forme severe	PNDS lupus/El sissy
Anti C1q	ELISA	b	Association avec une atteinte rénale	Trendelenbourg
Anti C3b	ELISA	b	Association avec les formes severes	Birmingham
C1q	nephelometrie	b	Associé au consommation de la voie classique	

El Sissy C, et al Clinical and Genetic Spectrum of a Large Cohort With Total and Sub-total Complement Deficiencies. Front Immunol. 2019 Aug 8;10:1936.

Trendelenbourg al (2006) High prevalence of anti-C1q antibodies in biopsy-proven active lupus nephritis.Nephrol Dial Transplant. 21(11):3115–3121

Birmingham DJ, et al Relationship of Circulating Anti-C3b and Anti-C1q IgG to Lupus Nephritis and Its Flare. Clin J Am Soc Nephrol. 2016 Jan 7;11(1):47-53.

5. Vascularite hypocomplémentémique (VH)

Principales spécialités impliquées : biologie médicale, dermatologie, médecine interne, néphrologie, rhumatologie

Revue générale et cohorte française identifiées : *Diagnosis and management of leukocytoclastic vasculitis*, 2021¹¹ ; *French nationwide study, French Vasculitis Study Group*, 2015¹².

Selon ces deux références, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les quatre examens suivants appartiennent au groupe 1¹ :

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N Eds ⁹
C3	NABM	1811	Dosage sanguin de la protéine C3 par immunoprécipitation	111 430	?
C4	NABM	1812	Dosage sanguin de la protéine C4 par immunoprécipitation	107 739	?
C1q	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
Ac anti-C1q	LC	K199	Recherche et quantification d'anticorps anti-protéine du complément : anti-C1q, anti-C1inh ou anti-Facteur H (par protéine cible et par isotype)	5 225	124

- Sur cette base, il pourrait être considéré que ces quatre examens sont à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de VH.

E1 Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que ces quatre examens font partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de VH ?

Si oui, merci de compléter le tableau 1 ci-dessous.

Si non, merci de compléter le tableau 2 ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

Tableau 1

Composant	Technique	Référence biblio
C3	nephelometrie	
C4	nephelometrie	

¹¹ Fraticelli *et al.*, Intern Emerg Med 2021;16:831-41.

¹² Jachiet *et al.*, Arthritis Rheumatol 2015;67(2):527-34.

CH50	Hemolytique	Complete le bilan pour argumenter la voie classique, participe à la définition de la maladie
C1q	Nephelometrie/ELISA	
Ac anti-C1q	ELISA	

McDuffie FC, SamsWM,Maldonado JE, Andreini PH, ConnDL, Samayoa EA (1973) Hypocomplementemia with cutaneous vasculitis and arthritis. Possible immune complex syndrome. Mayo Clin Proc. 48(5):340–348

Tableau 2

Composant	Technique	Place examen dans la prise en charge médicale*	Argumentaire	Référence biblio

* Par ex fait-il partie de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de VH ? Les recherches visant à définir son intérêt médical dans la VH sont-elles encore en cours ? Ne fait-il en aucun cas partie de la prise en charge médicale des patients atteints de VH (c'est-à-dire quel que soit le patient, quelle que soit la forme de VH) ?

6. Cryoglobulinémie (CG)

Principales spécialités impliquées : biologie médicale, dermatologie, médecine interne, néphrologie, rhumatologie

Document identifiée : fiche Orphanet - Cryoglobulinémie simple, 2008¹³.

Selon cette fiche, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les trois examens suivants appartiennent au groupe 1¹ :

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte	Volume ⁸
C3	NABM	1811	Dosage sanguin de la protéine C3 par immunoprécipitation	111 430
C4	NABM	1812	Dosage sanguin de la protéine C4 par immunoprécipitation	107 739
CH50	NABM	0316	Dosage sanguin du complément CH50 par réaction d'hémolyse	89 232

- Sur cette base, il pourrait être considéré que ces trois examens sont à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de CG.

F1 Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que ces trois examens font partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de CG ?

Si oui, merci de compléter le tableau 1 ci-dessous.

Si non, merci de compléter le tableau 2 ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

Tableau 1

Composant	Technique	Référence biblio
C3	nephelometrie	
C4	nephelometrie	
CH50	Hemolytique	

Tableau 2

Composant	Technique	Place examen dans la prise en charge médicale*	Argumentaire	Référence biblio

¹³ Orphanet. Cryoglobulinémie simple. ORPHA:91139 [En ligne] Ferri, 2008.

7. Angioedème bradykinique (AB)

Principales spécialités impliquées : allergologie, biologie médicale, médecine intensive-réanimation, médecine d'urgence

Recommandations de bonne pratique identifiées : Diagnostic biologique des angioedèmes bradykiniques : les recommandations du Centre de référence national des angioedèmes, 2019 ; *US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board* 2020 ; *Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema*, 2021 ; *The international World Allergy Organization/European Academy of Allergy and Clinical Immunology guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update*, 2018¹⁴.

Selon ces trois recommandations, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les quatre examens suivants appartiennent au groupe 1¹ :

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N Eds ⁹
C1 inhibiteur, dosage pondéral	NABM	1810	Dosage sanguin de la protéine C1 inhibiteur par immunoprécipitation	10 377	?
C1 inhibiteur, dosage fonctionnel	LC	K032	Dosage fonctionnel de C1 inhibiteur	63 381	213
C1q	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
Ac anti-C1inh	LC	K199	Recherche et quantification d'anticorps anti-protéine du complément : anti-C1q, anti-C1inh ou anti-Facteur H (par protéine cible et par isotype)	5 225	124

- Sur cette base, il pourrait être considéré que ces quatre examens sont à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint d'AB.

G1 Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que ces quatre examens font partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint d'AB ?

Si oui, merci de compléter le tableau 1 ci-dessous.

Si non, merci de compléter le tableau 2 ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

Tableau 1

Composant	Technique	Référence biblio
C1 inhibiteur, dosage pondéral	nephelometrie	
C1 inhibiteur, dosage fonctionnel	ELISA	
C1q	ELISA	

¹⁴ Bouillet *et al.*, Presse medicale, 2019;48(1 Pt 1):55-62 ; Busse *et al.*, J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Jan;9(1):132-150.e3. ; Maurer *et al.*, Allergy 2018;73(8):1575-96.

Ac anti-C1inh	ELISA	
---------------	-------	--

Tableau 2

Composant	Technique	Place examen dans la prise en charge médicale*	Argumentaire	Référence biblio

* Par ex., fait-il partie de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints d'AB ? Les recherches visant à définir son intérêt médical dans l'AB sont-elles encore en cours ? Ne fait-il en aucun cas partie de la prise en charge médicale des patients atteints d'AB (c'est-à-dire quel que soit le patient, quelle que soit la forme d'AB) ?

8. Déficits immunitaires primitifs (DIP)

Principales spécialités impliquées : biologie médicale, maladies infectieuses et tropicales, médecine générale, médecine intensive - réanimation, médecine interne et immunologie clinique, médecine d'urgence, pédiatrie

Recommandation de bonne pratique identifiée : *Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management, 2020*¹⁵.

Selon cette recommandation, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les 28 examens suivants appartiennent au groupe 1¹ :

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N Eds ⁹
1^{ère} intention					
CH50	NABM	0316	Dosage sanguin du complément CH50 par réaction d'hémolyse	89 232	?
AH50	LC	K025	AP50 ou AH50 par réaction d'hémolyse	6 015	61
Voie des lectines	LC	K198	Dosage du complément total, voie classique, voie des lectines et voie alterne par technique non hémolytique : par dosage	23 279	37
2^{ème} intention, si CH50 bas					
C1q	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
C1s	LC	K196	C1r, C1s, C2, MBL, antigénémie (par protéine)	4 510	33
C1r	LC	K196	<i>idem</i>	4 510	33
2^{ème} intention, si CH50 et voie des lectines bas					
C2	LC	K196	C1r, C1s, C2, MBL, antigénémie (par protéine)	4 510	33
C4	NABM	1812	Dosage sanguin de la protéine C4 par immunoprécipitation	107 739	?
2^{ème} intention, si voie des lectines basse					
MBL	LC	K196	C1r, C1s, C2, MBL, antigénémie (par protéine)	4 510	33
2^{ème} intention, si AH50 bas					
Facteur B	LC	K038	Facteur B antigénémie	4 410	30
Properdine	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
Facteur H	LC	K194	<i>idem</i>	19 573	173
Facteur I	LC	K194	<i>idem</i>	19 573	173
2^{ème} intention, si plusieurs voies diminuées					

¹⁵ Brodzski *et al.*, J Clin Immunol 2020;40(4):576-91.

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N Eds ⁹
C3	NABM	1811	Dosage sanguin de la protéine C3 par immunoprécipitation	111 430	?
C5	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
C6	LC	K194	<i>idem</i>	19 573	173
C7	LC	K194	<i>idem</i>	19 573	173
C8	LC	K194	<i>idem</i>	19 573	173
C9	LC	K194	<i>idem</i>	19 573	173
2^{ème} intention, si déficit de plus d'un composant					
Facteur H	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
Facteur I	LC	K194	<i>idem</i>	19 573	173
C1 inhibiteur	NABM	1810	dosage sanguin de la protéine C1 inhibiteur par immunoprécipitation	10 377	?
Ac anti-Fact H	LC	K199	Recherche et quantification d'anticorps anti-protéine du complément : anti-C1q, anti-C1inh ou anti-Facteur H (par protéine cible et par isotype)	5 225	124
C3nef	LC	K026	C3 nephritic factor (Ac anti C3 convertase alterne) par technique hémolytique	791	63
2^{ème} intention, si aucun déficit - marqueurs d'activation					
sC5b-9	RIHN	K197	Dosages des fragments d'activation du Complément, C5a, C3a, soluble C5b9, Bb (par protéine)	1 461	61
C3a	RIHN	K197	<i>idem</i>	1 461	61
C5a	RIHN	K197	<i>idem</i>	1 461	61
Bb	RIHN	K197	<i>idem</i>	1 461	61

- ➔ Sur cette base, il pourrait être considéré que ces examens sont à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint d'un DIP.

H1 Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que ces examens font partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint d'un DIP ?

Si oui, merci de compléter le tableau 1 ci-dessous.

Si non, merci de compléter le tableau 2 ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

Tableau 1

DIP	Composant	Technique	Référence biblio
Bilan de premiere intention	CH50	Hemolytique	Depistage deficit voie classique/voie finale commune

Bilan de premiere intention	AH50	Hemolytique	Depistage deficit voie alterne/voie finale commune
Bilan de premiere intention	C3	nephelometrie	Deficit voie classique /voie alterne
Bilan de premiere intention	C4	nephelometrie	Deficit voie classique /voie alterne
Bilan de seconde intention si CH50 et AP50 <10%	C5	ELISA (confirmation par la caracterisation moléculaire du déficit)	El Sissy C, Rosain, Brodzski
Bilan de seconde intention si CH50 et AP50 <10%	C6	ELISA (confirmation par la caracterisation moléculaire du déficit)	El Sissy C, Rosain, Brodzski
Bilan de seconde intention si CH50 et AP50 <10%	C7	ELISA (confirmation par la caracterisation moléculaire du déficit)	El Sissy C, Rosain, Brodzski
Bilan de seconde intention si CH50 et AP50 <10%	C8	ELISA (confirmation par la caracterisation moléculaire du déficit)	El Sissy C, Rosain, Brodzski
Bilan de seconde intention si CH50 et AP50 <10%	C9	ELISA (confirmation par la caracterisation moléculaire du déficit)	El Sissy C, Rosain, Brodzski
Bilan de seconde intention si CH50 <10%	C1q	ELISA (confirmation par la caracterisation moléculaire du déficit)	El Sissy C, Rosain, Brodzski
Bilan de seconde intention si C3 <10%	Facteur H	ELISA (confirmation par la caracterisation moléculaire du déficit)	El Sissy C, Rosain, Brodzski
Bilan de seconde intention si C3 <10%	Facteur I	ELISA (confirmation par la caracterisation moléculaire du déficit)	El Sissy C, Rosain, Brodzski
Bilan de seconde intention si C3 <10% avec atteinte renale	C3nef	ELISA/Hemolytique/Luminex	El Sissy C, Rosain, Brodzski
Bilan de premiere intention /deuxieme si AH50<10%	Properdine	ELISA (confirmation par la caracterisation moléculaire du déficit)	El Sissy C, Rosain, Brodzski
Exceptionnel			
Bilan de troisieme si AH50<10%	Facteur B	ELISA (confirmation par la caracterisation moléculaire du déficit) exceptionnel	Consequences d'un deficit en FI/deficit complet en FB
Bilan de troisieme si AH50<10%	Facteur D	ELISA (confirmation par la caracterisation moléculaire du déficit) exceptionnel	Deficit complet en Facteur D

El Sissy C, Rosain J, Vieira-Martins P, Bordereau P, Gruber A, Devriese M, de Pontual L, Taha MK, Fieschi C, Picard C, Frémeaux-Bacchi V. Clinical and Genetic Spectrum of a Large Cohort With Total and Sub-total Complement Deficiencies. *Front Immunol*. 2019 Aug 8;10:1936.

Rosain J, Ngo S, Bordereau P, Poulain N, Roncelin S, Vieira Martins P, Dragon-Durey MA, Frémeaux-Bacchi V. [Complement deficiencies and human diseases]. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2014 May-Jun;72(3):271-80.

Brodzski N, Frazer-Abel A, Grumach AS, Kirschfink M, Litzman J, Perez E, Seppänen MRJ, Sullivan KE, Jolles S.

European Society for Immunodeficiencies (ESID) and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management. *J Clin Immunol*. 2020 May;40(4):576-591.

López-Lera A, Corvillo F, Nozal P, Regueiro JR, Sánchez-Corral P, López-Trascasa M. Complement as a diagnostic tool in immunopathology. *Semin Cell Dev Biol*. 2019 Jan;85:86-97.

Tableau 2

DIP	Composant	Technique	Place examen dans la prise en charge médicale*	Argumentaire	Référence biblio
DIP	Voie des lectines	ELISA	d	10% de la population normale a un deficit en MBL	
DIP	sC5b-9	ELISA	d	Biomarqueurs d'activation du complement, inutile pour le diagnostic de DIP	
DIP	C3a	ELISA	d	Biomarqueurs d'activation du complement, inutile pour le diagnostic de DIP	
DIP	C5a	ELISA	d	Biomarqueurs d'activation du complement, inutile pour le diagnostic de DIP	

23

DIP	Bb	ELISA	d	Biomarqueurs d'activation du complément, inutile pour le diagnostic de DIP
DIP	Ac anti-Fact H	ELISA	d	Association avec une atteinte rénale (SHU/GC3)
DIP	Ba	ELISA	d	Biomarqueurs d'activation du complément, inutile pour le diagnostic de DIP

** Par ex., fait-il partie de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de DIP ? Les recherches visant à définir son intérêt médical dans les DIP sont-elles encore en cours ? Ne fait-il en aucun cas partie de la prise en charge médicale des patients atteints de DIP (c'est-à-dire quel que soit le patient, quel que soit le DIP, quelle que soit la forme de DIP) ?*

NB : dans cette recommandation, ont aussi été identifiés d'autres dosages (MASP 2, Fact D, anti-Fact B, anti-C4nef, C4a, C4d, C3d, iC3B, Ba et C3 convertase) inscrits ni sur la LC, le RIHN ou la NABM. Si votre organisme professionnel ou institution considère effectivement qu'ils font partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de DIP, vous pouvez l'indiquer dans la section ci-dessous, intitulée « Situations (maladies ou examens) non encore traitées ».

9. Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)

Principales spécialités impliquées : biologie médicale, ophtalmologie

Recommandations de bonne pratique et autres documents identifiés : *American Academy of Ophthalmology. Age-Related Macular Degeneration Preferred Practice Pattern®*, 2019 ; *National Institute for Health and Care Excellence. Age-related macular degeneration*, 2018¹⁶.

Aucune de ces deux recommandations n'évoque des explorations du complément dans la prise en charge des patients atteints de DMLA, y compris pour des cas particuliers.

- Sur cette base, il pourrait être considéré que l'exploration du complément ne fait pas partie de la prise en charge médicale des patients atteints de DMLA, y compris pour des cas particuliers.

11 Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que l'exploration du complément ne fait pas partie de la prise en charge médicale des patients atteints de DMLA, y compris pour des cas particuliers ?

Oui (= il n'en fait pas partie).

Non (= si, il en fait partie), merci de compléter le tableau ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

Composant	Technique	Place examen dans la prise en charge médicale*	Argumentaire	Référence biblio

* Par ex., fait-il partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de DMLA ? Fait-il partie de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de DMLA ? Les recherches visant à définir son intérêt médical dans la DMLA sont-elles encore en cours ?

¹⁶ AAO. *Age-Related Macular Degeneration Preferred Practice Pattern®*. San Francisco: AAO; 2019 ; NICE. *Age-related macular degeneration*. London: NICE; 2018.

10. Examens du groupe 2

Principales spécialités impliquées : toutes

Ce groupe est constitué par les examens inscrits sur la Liste complémentaire (LC), et qui :

- sont explicitement non retenus dans les recommandations de bonne pratique ou documents équivalents, ou n'y figurent pas ;
- et sont inclus dans des actes avec des volumes faibles à très faibles de réalisation.

Il s'agit des huit examens suivants :

Liste	Code ⁶	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N EdS ⁹
LC	K033	Dosage fonctionnel de C2	238	31
LC	K034	Dosage fonctionnel de C4	164	11
LC	K036	Dosage fonctionnel du facteur I	79	3
LC	K044	Phénotypage du composant C4 (protéines du complément)	1	1
LC	K135	Immunoblot anti-C1 inhibiteur	114	31
LC	K137	Mannan Binding Lectin (MBL) (dosage fonctionnel)	24	5
LC	K156	Dépistage des déficits d'interaction du facteur H aux surfaces	2	2
LC	K194	C4Bp	19 573 ¹⁷	173

- Sur cette base, il peut être considéré que ces huit examens ne sont pas à réaliser - ni dans la prise en charge médicale standard de patients habituels, ni dans des prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers - et qu'ils ne font pas l'objet de recherche en cours (quelle que soit la maladie).

J1 **Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que ces huit examens ne font pas partie ni de la prise en charge médicale standard de patients habituels, ni de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers (quelle que soit la maladie) ? Et qu'ils ne font pas l'objet de recherche en cours ?**

Oui (= ils n'en font pas partie).

Non (= si, ils en font partie), merci de compléter le tableau ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

Maladie / Indication	Composant	Technique	Place examen dans cette maladie*	Argumentaire	Référence biblio
----------------------	-----------	-----------	----------------------------------	--------------	------------------

¹⁷ Ce volume de réalisation (et le nombre d'établissement de la colonne suivante) correspond à l'ensemble des dosages contenus dans cet acte K194 (C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine).

SHUa/MAT	Dépistage des déficits d'interaction du facteur H aux surfaces	cellulaire	c	Besoin d'un nouveau test biologique qui démontre l'implication du complément afin d'initier un ttt qui bloque le complément	
lupus	Dosage fonctionnel de C2	hemolytique	b	Caractérisation des conséquences fonctionnel après l'identification d'un variant sur le gène du C2	
lupus	Dosage fonctionnel de C4	hemolytique	d	Abandon/aucune relevance clinique en 2021	
DIP/SHUa/GC3	Dosage fonctionnel du facteur I	hemolytique	b	Caractérisation des conséquences fonctionnel après l'identification d'un variant sur le gène du FI	
lupus	Phénotypage du composant C4 (protéines du complément)	Electrophorese	d	Abandon/aucune relevance clinique en 2021	
AO	Immunoblot anti-C1 inhibiteur	Blot	b /d	Relevance diagnostic faible	
DIP	Mannan Binding Lectin (MBL) (dosage fonctionnel)	Elisa	c	Caractérisation des conséquences fonctionnel après l'identification d'un variant sur le gène MBL/relevance clinique faible	
??	C4Bp	ELISA	d	Aucune relevance connue dans les maladies du complément	

* Par ex., fait-il partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de cette maladie ? Fait-il partie de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de cette maladie ? Les recherches visant à définir son intérêt médical dans cette maladie sont-elles encore en cours ?

11. Techniques de laboratoire : ELISA vs technique hémolytique

Principales spécialités impliquées : biologie médicale

Constat : certains actes précisent la technique à employer pour l'examen, qui peut être la technique hémolytique ou la technique non hémolytique (ELISA).

K1 Quel est le bénéfice de l'ELISA vs la technique hémolytique ?

CH50

Trois techniques sont actuellement disponibles

- 1- la technique Hémolytique de référence (test fonctionnel explorant l'activation de la voie classique et de la voie finale commune du complément)

-avantage : Sensibilité/cout faible (adapté à la cotation de B30)

-Problemes : *Difficile à accréditer (utilisation de globule rouges de mouton, absence de standardisation) ; non automatisable ; technique manuelle qui nécessite un laboratoire spécialisé*

2-Technique ELISA

-avantage : automatisation possible/sensibilité /accréditation possible /bonne corrélation avec les dosages hémolytiques

-Problemes : cout (>B30 par test) ; nécessité d'adapter le nom du test et la cotation (CH50 détermine la quantité de plasma capable de lyser 50% des GRM)

3-Technique des liposomes

-automatisation possible

--Problemes :sensibilité; nécessité d'adapter le nom du test et la cotation (CH50 détermine la quantité de plasma capable de lyser 50% des GRM)

Moins bonne sensibilité par rapport à Hemolyse /ELISA ce qui est un probleme dans le cadre des dépistage en proteines du complement et du suivi des TTT par eculizumab

C3 NeF

La recherche d'Ac qui stabilise la C3 convertase alterne (C3 NeF) est effectué par un

test hemolytique réservé au laboratoire spécialisé

Il est possible de rechercher des Ac anti C3 convertase alterne par ELISA mais cela ne correspond pas à la définition d'un C3 NeF. La recherche des Ac anti C3b, Facteur B et anti C3bBb sont recherches par ELISA mais cela ne remplace pas la recherche de C3 NeF par la technique fonctionnelle

C5 NeF : Ac anti C5 convertase

La seule technique disponible est une technique hemolytique

Réponse : merci d'apporter une réponse par composant si nécessaire

12. Situations (maladies ou examens) non encore traitées

Principales spécialités impliquées : toutes

L1 Y aurait-il d'autres maladies/indications que celles traitées dans les sections précédentes, pour lesquelles des explorations du complément seraient à réaliser selon votre organisme professionnel/institution ?

Si oui, merci de compléter le tableau ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par maladie/indication, et par examen

Maladie / Indication	Composant	Technique	Place examen dans cette maladie*	Référence biblio	Commentaire éventuel
Maladie de Chaple	CD55	Cytometrie en flux	diagnostic		Lien avec les hépatologies pédiatriques
Hémoglobinurie paroxystique nocturne	Dépôt de C3 sur le GR	Cytometrie en flux	diagnostic	Risitano et al	Évaluation de l'hémolyse résiduelle pour les patients traités par un bloqueur du complément
Immune mediated polyneuropathy with hemolysis	CD59	Cytometrie en flux	diagnostic	Nevo et al Blood 2013	Maladie rare
odontopathies	Dosages c1s et C1r	ELISA	diagnostic	Kapferer-Seebacher I	Maladie rare

Par ex., cet examen fait-il partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de cette maladie ? Fait-il partie de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de cette maladie ? Les recherches visant à définir son intérêt médical dans cette maladie sont-elles encore en cours ?

Kapferer-Seebacher I, Lundberg P, Malfait F, Zschocke J. Periodontal manifestations of Ehlers-Danlos syndromes: A systematic review. J Clin Periodontol. 2017 Nov;44(11):1088-1100.

L Y aurait-il d'autres composants du système du complément que ceux déjà traités dans ce document, qui dans certaines maladies/indications seraient à explorer

30

2 | selon votre organisme professionnel/institution ?

Si oui, merci de compléter le tableau ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen et par maladie/indication

Maladie / Indication	Composant	Technique	Place examen dans cette maladie *	Référence biblio	Commentaire éventuel
C3G/GNA	Ac anti Facteur B	ELISA/Luminex	a	Chauvet et al	90% des cas de GN aig post infectieuse (diagnostic différentiel avec GC3 enfant)
SHUa	CD46	CFU	a	Lemaire/Fakhouri	KDIGO /PNDS
C3G/GNA/lupus	Ac anti C3b	ELISA	a	Marinozzi et al/ Birmingham DJ , vasilav	5% des GC3/
C3G/GNA	Ac anti C3bBb	ELISA	a	KDIGO	50% des GC3
HUS/C3G	Dosage d'Eculizumab libre	ELISA	a	Peffault de Latour R	Adaptation de la fréquence des injections
C3G	Ac anti C5 Nef	hemolytique	b	KDIGO	50% des GC3
C3G	Ac anti-C4nef	hemolytique	c	Zang	Cases report
SHUa	Ac Anti Facteur I	ELISA	b/c	Kavanagh et al	Cas clinique
Cryoglobuline	C1q	ELISA	a		Complete le bilan pour argumenter la presence de Cry (C1q low)
infections	CD88	CFU	c		
Lupus/cancer	C4d	ELISA	c	Martin M, et al	
GC3/ANCA /Sepsis	C3a	ELISA	c		biomarqueurs d'une activation du complEment (PHRC en cours)
GC3/ANCA	C5a	ELISA	c		biomarqueurs

32

/Sepsis					d'une activation du complément (PHRC en cours)
HUS	MASP 2	ELISA	c		Inhibiteur anti MASP2 à l'étude pour le traitement des Néphropathie à IgA
GC3	Ac anti-C5 Nef	Hemolytique	b	Marinozzi et al	Bilan de C3G
GC3/MPGN type I	Ac anti-C4nef	Hemolytique	c		Bilan de MPGN type 1
Maladies complément dépendantes	C4d, C3d, iC3B	Immunohistochimie /ELISA	c		Description des dépôts au niveau des tissus/marqueurs d'activation systémique

Par ex., cet examen fait-il partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de cette maladie ?
 Fait-il partie de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de cette maladie ? Les recherches visant à définir son intérêt médical dans cette maladie sont-elles encore en cours ?

Lemaire M, et al Inherited Kidney Complement Diseases. Clin J Am Soc Nephrol. 2021 Jun;16(6):942-956.

Fakhouri F et al . Haemolytic uraemic syndrome. Lancet. 2017 Aug 12;390(10095):681-696.

Marinozzi MC, et al Anti-Factor B and Anti-C3b Autoantibodies in C3 Glomerulopathy and Ig-Associated Membranoproliferative GN. J Am Soc Nephrol. 2017 May;28(5):1603-1613.

Chauvet S, et al Anti-Factor B Antibodies and Acute Postinfectious GN in Children. J Am Soc Nephrol. 2020 Apr;31(4):829-840.

Martin M, et al Plasma C4d Correlates With C4d Deposition in Kidneys and With Treatment Response in Lupus Nephritis Patients. Front Immunol. 2020 Oct 2;11:582737.

Birmingham DJ, Bitter JE, Ndukwe EG, Dials S, Gullo TR, Conroy S, Nagaraja HN, Rovin BH, Hebert LA. Relationship of Circulating Anti-C3b and Anti-C1q IgG to

Lupus Nephritis and Its Flare. Clin J Am Soc Nephrol. 2016 Jan 7;11(1):47-53.

.

Zhang Y, et al . C4 Nephritic Factors in C3 Glomerulopathy: A Case Series Am J Kidney Dis. 2017 Dec;70(6):834-843.

Kavanagh D, et al (2012) Factor I autoantibodies in patients with atypical hemolytic uremic syndrome: disease-associated or an epiphenomenon? Clin J Am Soc Nephrol CJASN. 7(3):417–426

Kristina N. et al Interpretation of Serological Complement Biomarkers in Disease Front Immunol. 2018; 9: 2237.

Vasilev VV, et al Autoantibodies Against C3b-Functional Consequences and Disease Relevance. Front Immunol. 2019 Jan 29;10:64.

L3 Y aurait-il d'autres manières (techniques) d'explorer (rechercher, doser) les composants du système du complément qui dans certaines maladies/indications, seraient à utiliser selon votre organisme professionnel/institution ?

Si oui, merci de compléter le tableau ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen et par maladie/indication

Maladie / Indication	Composant	Technique	Place examen dans cette maladie*	Référence biblio	Commentaire éventuel
GC3/HUS	Ac anti complément	luminex	diagnostic	A l'étude	Possible standardisation, automatisation, amélioration du délais de rendu
Toutes les Maladies du complément	tous	Genetique	En diagnostic	KDIGO hus/C3G/PNDS DIP	Confiramation d'un deficit/recherche de facteur de suceptibilite Panel de screening/sanger
Maladies renales, musculaires	Depots de complement tissulaire	IHC	A l'étude		Preuve d'une activation incontrôlée au niveau des tissus
MAT	Depots de complement	Culture cellulaire	A l'étude (PHRC en cours)		Preuve d'une activation incontrôlée au niveau des cellules endotheliales)

Par ex., cet examen fait-il partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de cette maladie ? Fait-il partie de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de cette maladie ? Les recherches visant à définir son intérêt médical dans cette maladie sont-elles encore en cours ?

13. Commentaires libres

Principales spécialités impliquées : toutes

M1 Votre organisme professionnel/institution aurait-il/elle des commentaires, des remarques... à faire sur ce sujet des explorations des différents composants du système du complément ?

Réponse :

Réponse :

L'exploration du système du complément est complexe et repose sur la réalisation hiérarchisée et coordonnée de dosages fonctionnels et pondéraux (quantitatifs) mais aussi sur une interprétation personnalisée des résultats de ces dosages biologiques pour chaque patient. La prise en charge du diagnostic biologique des pathologies rares et complexes rapportées dans ce document (hors cryoglobuline) relève de l'expertise des laboratoires de référence.

Toute exploration du complément doit comprendre au minimum les dosages des CH50, C3 et C4 réalisés par le même laboratoire afin de rechercher des arguments en faveur d'une consommation du complément dans la circulation. Compte tenu de la complexité des mécanismes en cause, les laboratoires doivent adapter la prescription des analyses les plus pertinentes à réaliser ou pas compte tenu du contexte clinique et des résultats de la triade de dépistage.

Les dosages du complément sont indispensables dans l'interprétation des résultats des études génétiques. La prescription d'une exploration du complément peut aussi être secondaire à la mise en évidence d'un variant lors d'une recherche génétique effectuée dans des contextes cliniques plus variés comme des maladies de l'oeil, des entéropathies, des déficits immunitaires, des hémolyses, des myopathies ou des maladies neurologiques par exome ou whole genome.



DOCUMENT RÉCAPITULATIF
« EXAMENS PERMETTANT L'EXPLORATION DES DIFFÉRENTS
COMPOSANTS DU SYSTÈME DU COMPLÉMENT »

Octobre 2021

Nom de l'organisme professionnel / institution :
Institut d'immunologie, Centre de Biologie Pathologie du CHU de Lille
Boulevard du Prof. J. Leclercq
59037 LILLE CEDEX

SOMMAIRE

1. Syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa)	3
2. Glomérulonéphrite à dépôts de C3 (GNC3)	7
3. Suivi d'un patient traité par Eculizumab (SOLIRIS®)	10
4. Lupus érythémateux disséminé	12
5. Vascularite hypocomplémentémique (VH)	14
6. Cryoglobulinémie (CG)	16
7. Angioœdème bradykinique (AB)	18
8. Déficits immunitaires primitifs (DIP)	20
9. Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)	25
10. Examens du groupe 2	26
11. Techniques de laboratoire : ELISA vs technique hémolytique	29
12. Situations (maladies ou examens) non encore traitées	31
13. Commentaires libres	34

1. Syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa)

Principales spécialités impliquées : biologie médicale, néphrologie, pédiatrie

Documents identifiés : *Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference, 2017*⁴ ; Protocole national de diagnostic et de soins du syndrome hémolytique et urémique, 2021⁵.

Selon ces documents, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les sept examens suivants appartiennent au groupe 1¹ :

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N EdS ⁹
C3	NABM	1811	Dosage sanguin de la protéine C3 par immunoprécipitation	111 430	?
C4	NABM	1812	Dosage sanguin de la protéine C4 par immunoprécipitation	107 739	?
Facteur H	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
Facteur I	LC	K194	<i>Idem</i>	19 573	173
CH50	NABM	0316	Dosage sanguin du complément CH50 par réaction d'hémolyse	89 232	?
AH50	LC	K025	AP50 ou AH50 par réaction d'hémolyse	6 015	61
Ac anti-Fact H	LC	K199	Recherche et quantification d'anticorps anti-protéine du complément : anti-C1q, anti-C1inh ou anti-Facteur H (par protéine cible et par isotype)	5 225	124

→ Sur cette base, il pourrait être considéré que ces sept examens sont à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de SHUa.

A1 Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que ces sept examens font partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de SHUa ?

Si oui, merci de compléter le tableau 1 ci-dessous.

Si non, merci de compléter le tableau 2 ci-dessous.

⁴ Goodship *et al.*, *Kidney Int* 2017;91(3):539-51.

⁵ Centres de référence des maladies rénales et des microangiopathies thrombotiques.

⁶ NABM : Nomenclature des actes de biologie médicale ; LC : Liste complémentaire ; RIHN : Référentiel des actes innovants hors nomenclature.

⁷ De nombreux actes de la LC et du RIHN ne sont pas spécifiques d'un seul composant du complément.

⁸ Volume de réalisation France entière, en 2019 pour la NABM, en 2018 pour la LC et le RIHN (dernière année transmise).

⁹ Nombre d'établissements de santé où l'acte a été codé, France entière et 2018, uniquement pour la LC et le RIHN.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

Tableau 1

Composant	Technique	Référence biblio
C3	Néphélométrie	PNDS
C4	Néphélométrie	PNDS
CH50, complément total	Hémolytique, ELISA, lyse liposomes	PNDS
Facteur H	ELISA	PNDS
Facteur I	ELISA	PNDS
Ac anti-Fact H	ELISA	PNDS
AP50, AH50	Hémolytique, ELISA	Roumenina LT et al. 2011 PMID 21215749 Zoltán Prohászka Z et al. PMID : 27475991

Tableau 2

Composant	Technique	Place examen dans la prise en charge médicale*	Argumentaire	Référence biblio

* Par ex., fait-il partie de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de SHUa ? Les recherches visant à définir son intérêt médical dans le SHUa sont-elles encore en cours ? Ne fait-il en aucun cas partie de la prise en charge médicale des patients atteints de SHUa (c'est-à-dire quel que soit le patient, quelle que soit la forme du SHUa) ?

NB : dans ces deux références, a aussi été identifié le dosage du MCP/CD46, inscrit ni sur la LC, le RIHN ou la NABM. Si votre organisme professionnel ou institution considère effectivement que ce dosage fait partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de SHUa, vous pouvez l'indiquer dans la section ci-dessous, intitulée « Situations (maladies ou examens) non encore traitées »

Selon ces mêmes deux documents, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les six examens suivants appartiennent au groupe 3² :

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N EdS ⁹
Facteur B	LC	K038	Facteur B antigénémie	4 410	30
C5	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
Properdine	LC	K194	<i>Idem</i>	19 573	173
Bb	RIHN	K197	Dosages des fragments d'activation du Complément, C5a, C3a, soluble C5b9, Bb (par protéine)	1 461	61
sC5b-9	RIHN	K197	<i>Idem</i>	1 461	61
Facteur H (dos fonctionnel)	LC	K035	Dosage fonctionnel du facteur H	183	18

- Ces éléments ne suffisent pas à donner des indications quant à la place ou à l'absence de place de ces six examens dans la prise en charge médicale des patients atteints de SHUa.

- A2** Quelle est selon votre organisme professionnel/institution, la place de ces six examens dans la prise en charge médicale des patients atteints de SHUa ? Par ex., pourraient-ils appartenir à une des catégories suivantes :
- a) à la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de SHUa ?
 - b) à des prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de SHUa ?
 - c) les recherches visant à définir son intérêt médical dans le SHUa sont encore en cours ?
 - d) il ne fait en aucun cas partie de la prise en charge médicale des patients atteints de SHUa (c'est-à-dire quel que soit le patient, quelle que soit la forme du SHUa) ?

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

Composant	Technique	Catégorie (a, b, c, d ou autre)	Argumentaire	Référence biblio
MCP/CD46	Cytométrie en flux	a	~10% des patients avec un déficit en CD46	PNDS SHU, Fakhouri <i>et al.</i> 2017 PMID : 28242109
sC5b9	ELISA	b	Récidive à l'arrêt du traitement (ECZ)	PMID : 28242109
Bb	ELISA	b	Biomarqueur activation voie alterne Récidive à l'arrêt du traitement (ECZ)	PMID : 28242109

Facteur H (fonctionnel)	hémolytique	b	Conséquences variant génétique de CFH	PMID : 33536243
Facteur B	ELISA	b		PNDS SHU,
C5	ELISA	c		
Properdine	ELISA	c		

2. Glomérulonéphrite à dépôts de C3 (GNC3)

Principales spécialités impliquées : biologie médicale, néphrologie

Conférence identifiée : *Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference, 2017*⁴.

Selon cette conférence, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les sept examens suivants appartiennent au groupe 1¹ :

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N EdS ⁹
C3	NABM	1811	Dosage sanguin de la protéine C3 par immunoprécipitation	111 430	?
C4	NABM	1812	Dosage sanguin de la protéine C4 par immunoprécipitation	107 739	?
Facteur H	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
Facteur I	LC	K194	<i>Idem</i>	19 573	173
CH50	NABM	0316	Dosage sanguin du complément CH50 par réaction d'hémolyse	89 232	?
AH50	LC	K025	AP50 ou AH50 par réaction d'hémolyse	6 015	61
Ac anti-Fact H	LC	K199	Recherche et quantification d'anticorps anti-protéine du complément : anti-C1q, anti-C1inh ou anti-Facteur H (par protéine cible et par isotype)	5 225	124

- Sur cette base, il pourrait être considéré que ces sept examens sont à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de GNC3.

B1 Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que ces sept examens font partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de GNC3 ?

Si oui, merci de compléter le tableau 1 ci-dessous.

Si non, merci de compléter le tableau 2 ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

Tableau 1 : **CHU Lille : pas d'expertise dans ce domaine de pathologie**

Composant	Technique	Référence biblio

Tableau 2

Composant	Technique	Place examen dans la prise en charge médicale*	Argumentaire	Référence biblio

* Par ex., fait-il partie de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de GNC3 ? Les recherches visant à définir son intérêt médical dans la GNC3 sont-elles encore en cours ? Ne fait-il en aucun cas partie de la prise en charge médicale des patients atteints de GNC3 (c'est-à-dire quel que soit le patient, quelle que soit la forme de GNC3) ?

Selon cette même conférence, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les sept examens suivants appartiennent au groupe 3² :

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N EdS ⁹
Facteur B	LC	K038	Facteur B antigénémie	4 410	30
C5	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
Properdine	LC	K194	<i>Idem</i>	19 573	173
Bb	RIHN	K197	Dosages des fragments d'activation du Complément, C5a, C3a, soluble C5b9, Bb (par protéine)	1 461	61
sC5b-9	RIHN	K197	<i>Idem</i>	1 461	61
Facteur H (dos fonctionnel)	LC	K035	Dosage fonctionnel du facteur H	183	18
C3Nef	LC	K026	C3 nephritic factor (Ac anti C3 convertase alterne) par technique hémolytique	791	63

- ➔ Ces éléments ne suffisent pas à donner des indications quant à la place ou à l'absence de place de ces sept examens dans la prise en charge médicale des patients atteints de GNC3.

- B2** Quelle est selon votre organisme professionnel/institution, la place de ces sept examens dans la prise en charge médicale des patients atteints de GNC3 ? Par ex., pourraient-ils appartenir à une des catégories suivantes :
- a) à la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de GNC3 ?
 - b) à des prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de GNC3 ?
 - c) les recherches visant à définir son intérêt médical dans la GNC3 sont encore en cours ?
 - d) il ne fait en aucun cas partie de la prise en charge médicale des patients atteints de GNC3 (c'est-à-dire quel que soit le patient, quelle que soit la forme de GNC3) ?

Réponse : **CHU Lille : pas d'expertise dans ce domaine de pathologie**

Composant	Technique	Catégorie (a, b, c, d ou autre)	Argumentaire	Référence biblio

NB : dans cette référence, ont aussi été identifiés d'autres dosages (C3b, C3c, C4nef, C5nef, anti-Fact B) inscrits ni sur la LC, le RIHN ou la NABM. Si votre organisme professionnel ou institution considère qu'ils font partie d'une des prises en charge médicales de la GNC3 (a, b, c, d), vous pouvez l'indiquer dans la section ci-dessous, intitulée « Situations (maladies ou examens) non encore traitées ».

3. Suivi d'un patient traité par Eculizumab (SOLIRIS®)

Principales spécialités impliquées : biologie médicale, néphrologie

Conférence identifiée : *Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference, 2017*⁴.

Selon cette conférence, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les deux examens suivants appartiennent au groupe 1¹ :

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N EdS ⁹
CH50	NABM	0316	Dosage sanguin du complément CH50 par réaction d'hémolyse	89 232	?
AH50	LC	K025	AP50 ou AH50 par réaction d'hémolyse	6 015	61

- Sur cette base, il pourrait être considéré que ces deux examens sont à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel traité par Eculizumab.

C1 Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que ces deux examens font partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel traité par Eculizumab ?

Si oui, merci de compléter le tableau 1 ci-dessous.

Si non, merci de compléter le tableau 2 ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

Tableau 1

Composant	Technique	Référence biblio
CH50, complément total	Hémolytique, ELISA, lyse liposomes	PNDS SHU PNDS HPN

Tableau 2

Composant	Technique	Place examen dans la prise en charge médicale*	Argumentaire	Référence biblio
AH50	Hémolytique, ELISA	non	Redondant avec CH50, manque de sensibilité	

* Par ex., fait-il partie de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers traités par Eculizumab ? Les recherches visant à définir son intérêt médical dans le suivi du traitement par Eculizumab sont-elles encore en cours ? Ne fait-il en aucun cas partie de la prise en charge médicale des patients traités par Eculizumab (c'est-à-dire quel que soit le patient) ?

Selon cette même conférence, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les deux examens suivants appartiennent au groupe 3² :

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N EdS ⁹
C5 libre	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
sC5b-9	RIHN	K197	Dosages des fragments d'activation du Complément, C5a, C3a, soluble C5b9, Bb (par protéine)	1 461	61

- Ces éléments ne suffisent pas à donner des indications quant à la place ou à l'absence de place de ces deux examens dans la prise en charge médicale des patients traités par Eculizumab.

- C2** Quelle est selon votre organisme professionnel/institution, la place de ces deux examens dans la prise en charge médicale des patients traités par Eculizumab ? Par ex., pourraient-ils appartenir à une des catégories suivantes :
- a) à la prise en charge médicale standard du patient habituel traités par Eculizumab ?
 - b) à des prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers traités par Eculizumab ?
 - c) les recherches visant à définir son intérêt médical dans le suivi du traitement par Eculizumab sont encore en cours ?
 - d) il ne fait en aucun cas partie de la prise en charge médicale des patients traités par Eculizumab (c'est-à-dire quel que soit le patient) ?

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

Composant	Technique	Catégorie (a, b, c, d ou autre)	Argumentaire	Référence biblio
sC5b-9	ELISA	c	sC5b-9 may remain detectable in aHUS patients in remission and therefore is not recommended as a monitoring tool	Goodship TJH et al. 2017 PMID: 7989322
C5 libre	?	c		

4. Lupus érythémateux disséminé

Principales spécialités impliquées : biologie médicale, dermatologie, médecine interne, néphrologie, rhumatologie

Recommandations de bonne pratique identifiées : *The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults*, 2018 ; *Canadian Rheumatology Association Recommendations for the Assessment and Monitoring of Systemic Lupus Erythematosus*, 2018 ; *Diagnosis, Monitoring, and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines*, 2015¹⁰.

Selon ces trois recommandations, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les deux examens suivants appartiennent au groupe 1¹ :

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte	Volume ⁸
C3	NABM	1811	Dosage sanguin de la protéine C3 par immunoprécipitation	111 430
C4	NABM	1812	Dosage sanguin de la protéine C4 par immunoprécipitation	107 739

- Sur cette base, il pourrait être considéré que ces deux examens sont à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de lupus.

D1 Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que ces deux examens font partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de lupus ?

Si oui, merci de compléter le tableau 1 ci-dessous.

Si non, merci de compléter le tableau 2 ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

Tableau 1

Composant	Technique	Référence biblio
C3	Néphélométrie	PNDS lupus
C4	Néphélométrie	PNDS lupus

¹⁰ Gordon C *et al.*, *Rheumatol* 2018;57(1):e1-e45 ; Keeling *et al.*, *J rheumatol* 2018;45(10):1426-39 ; Tunncliffe *et al.*, *Arthritis Care Res* 2015;67(10):1440-52.

Tableau 2

Composant	Technique	Place examen dans la prise en charge médicale*	Argumentaire	Référence biblio

* Par ex., fait-il partie de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de lupus ? Les recherches visant à définir son intérêt médical dans le lupus sont-elles encore en cours ? Ne fait-il en aucun cas partie de la prise en charge médicale des patients atteints de lupus (c'est-à-dire quel que soit le patient, quelle que soit la forme de lupus) ?

NOTA BENE

Selon notre expérience, certaines analyses biologiques en lien avec l'exploration du complément dans le cadre de la maladie lupique sont manquantes dans le tableau précédent

Nous les reprenons ci-dessous selon la nomenclature des tableaux proposés pour les autres pathologies ci-dessus

Quelle est selon votre organisme professionnel/institution, la place de ces examens dans la prise en charge médicale des patients lupus ? Par ex., pourraient-ils appartenir à une des catégories suivantes :

- a) à la prise en charge médicale standard du patient
- b) à des prises en charge médicales exceptionnelles de patients
- c) les recherches visant à définir son intérêt médical

Composant	Technique	Place examen dans la prise en charge médicale*	Argumentaire	Référence biblio
CH50	Hémolytique, ELISA, lyse liposomes	a	Combinaison indispensable avec C3, C4 + sensible que C3, C4 Possibles déficits complets- Rares cas mais formes sévères	PNDS lupus
Anti C1q	ELISA, EIA	b	atteinte rénale (forte VPN)	PNDS lupus
Anti C3b	ELISA	b	Association avec les formes sévères	PMID 32565324 ; 26700439 ; 16877491 ; 33847938
C1q	Néphélométrie, ELISA, IDR...	b	Consommation de la voie classique Exploration CH50 indosable	PMID: 31440263

5. Vascularite hypocomplémentémique (VH)

Principales spécialités impliquées : biologie médicale, dermatologie, médecine interne, néphrologie, rhumatologie

Revue générale et cohorte française identifiées : *Diagnosis and management of leukocytoclastic vasculitis*, 2021¹¹ ; *French nationwide study, French Vasculitis Study Group*, 2015¹².

Selon ces deux références, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les quatre examens suivants appartiennent au groupe 1¹ :

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N Eds ⁹
C3	NABM	1811	Dosage sanguin de la protéine C3 par immunoprécipitation	111 430	?
C4	NABM	1812	Dosage sanguin de la protéine C4 par immunoprécipitation	107 739	?
C1q	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
Ac anti-C1q	LC	K199	Recherche et quantification d'anticorps anti-protéine du complément : anti-C1q, anti-C1inh ou anti-Facteur H (par protéine cible et par isotype)	5 225	124

- Sur cette base, il pourrait être considéré que ces quatre examens sont à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de VH.

E1 Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que ces quatre examens font partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de VH ?
Si oui, merci de compléter le tableau 1 ci-dessous.
Si non, merci de compléter le tableau 2 ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

Tableau 1

Composant	Technique	Référence biblio
C3	Néphélométrie	FAI ² R Gu SL <i>et al.</i> 2021 PMID : 34222586 Jachier <i>et al.</i> 2014. PMID : 25385679

¹¹ Fraticelli *et al.*, Intern Emerg Med 2021;16:831-41.

¹² Jachiet *et al.*, Arthritis Rheumatol 2015;67(2):527-34.

C4	Néphélométrie	FAI ² R PMID : 34222586 ; 25385679
C1q	Néphélométrie, ELISA, IDR...	FAI ² R PMID : 34222586 ; 25385679
Ac anti-C1q	ELISA, EIA	PMID : 34222586 ; 25385679 FAI ² R
CH50	Hémolytique, ELISA, lyse liposomes	FAI ² R PMID : 34222586 ; 25385679

<https://www.fai2r.org/les-pathologies-rares/x-autres-vascularites/vascularites-urticariennes-hypocomplementemiques/generalites/#anchor4>

Tableau 2

Composant	Technique	Place examen dans la prise en charge médicale*	Argumentaire	Référence biblio

* Par ex fait-il partie de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de VH ? Les recherches visant à définir son intérêt médical dans la VH sont-elles encore en cours ? Ne fait-il en aucun cas partie de la prise en charge médicale des patients atteints de VH (c'est-à-dire quel que soit le patient, quelle que soit la forme de VH) ?

6. Cryoglobulinémie (CG)

Principales spécialités impliquées : biologie médicale, dermatologie, médecine interne, néphrologie, rhumatologie

Document identifiée : fiche Orphanet- Cryoglobulinémie simple, 2008¹³.

Selon cette fiche, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les trois examens suivants appartiennent au groupe 1¹ :

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte	Volume ⁸
C3	NABM	1811	Dosage sanguin de la protéine C3 par immunoprécipitation	111 430
C4	NABM	1812	Dosage sanguin de la protéine C4 par immunoprécipitation	107 739
CH50	NABM	0316	Dosage sanguin du complément CH50 par réaction d'hémolyse	89 232

- Sur cette base, il pourrait être considéré que ces trois examens sont à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de CG.

F1 Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que ces trois examens font partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de CG ?

Si oui, merci de compléter le tableau 1 ci-dessous.

Si non, merci de compléter le tableau 2 ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

Tableau 1

Composant	Technique	Référence biblio
CH50	Hémolytique, ELISA, lyse liposomes	PNDS cryoglobuline Frazer-Abel A, <i>et al.</i> 2016 PMID : 27717414
C3	Néphélométrie	PNDS cryo PMID : 27717414
C4	Néphélométrie	PNDS cryo PMID : 27717414

Commentaire

Classiquement, une cryoglobuline active la voie classique du complément... le marqueur qui semble le plus pertinent à doser dans ce contexte est le C4 (voir PNDS), toutefois, il faut rappeler qu'une exploration minimale du complément repose sur les dosages combinés des CH50, C3 et C4...

¹³ Orphanet. Cryoglobulinémie simple. ORPHA:91139 [En ligne] Ferri, 2008.

Tableau 2

Composant	Technique	Place examen dans la prise en charge médicale*	Argumentaire	Référence biblio

** Par ex., fait-il partie de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de CG ? Les recherches visant à définir son intérêt médical dans la CG sont-elles encore en cours ? Ne fait-il en aucun cas partie de la prise en charge médicale des patients atteints de CG (c'est-à-dire quel que soit le patient, quelle que soit la forme de CG) ?*

7. Angioedème bradykinique (AB)

Principales spécialités impliquées : allergologie, biologie médicale, médecine intensive-réanimation, médecine d'urgence

Recommandations de bonne pratique identifiées : Diagnostic biologique des angioedèmes bradykiniques : les recommandations du Centre de référence national des angioedèmes, 2019 ; *US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board* 2020 ; *Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema*, 2021 ; *The international World Allergy Organization/European Academy of Allergy and Clinical Immunology guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update*, 2018¹⁴.

Selon ces trois recommandations, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les quatre examens suivants appartiennent au groupe 1¹ :

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N Eds ⁹
C1 inhibiteur, dosage pondéral	NABM	1810	Dosage sanguin de la protéine C1 inhibiteur par immunoprécipitation	10 377	?
C1 inhibiteur, dosage fonctionnel	LC	K032	Dosage fonctionnel de C1 inhibiteur	63 381	213
C1q	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
Ac anti-C1inh	LC	K199	Recherche et quantification d'anticorps anti-protéine du complément : anti-C1q, anti-C1inh ou anti-Facteur H (par protéine cible et par isotype)	5 225	124

- Sur cette base, il pourrait être considéré que ces quatre examens sont à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint d'AB.

G1 Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que ces quatre examens font partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint d'AB ?

Si oui, merci de compléter le tableau 1 ci-dessous.

Si non, merci de compléter le tableau 2 ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

Tableau 1

Composant	Technique	Référence biblio
CH50	Hémolytique, ELISA, lyse liposomes	PNDS AOB
C3	Néphélométrie	PNDS AOB
C4	Néphélométrie	PNDS AOB

¹⁴ Bouillet *et al.*, Presse medicale, 2019;48(1 Pt 1):55-62 ; Busse *et al.*, J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Jan;9(1):132-150.e3. ; Maurer *et al.*, Allergy 2018;73(8):1575-96.

C1 inhibiteur, dosage pondéral	Néphélométrie, ELISA	PNDS AOB
C1 inhibiteur, dosage fonctionnel	Test chromogénique	PNDS AOB
Ac anti-C1inh	ELISA	PNDS AOB
C1q	Néphélométrie, ELISA, IDR...	PNDS AOB

Commentaire :

Si tous ces examens PEUVENT ETRE utiles à la prise en charge diagnostique d'un patient suspect d'angioedème à bradykinine, il est important de préciser qu'ils ne doivent pas être tous réalisés chez tous les patients, tout le temps ; Une hiérarchisation doit être proposée selon les résultats des premières explorations. Les laboratoires de référence ont pour préoccupation, la sélection des analyses les plus pertinentes à réaliser pour une maîtrise des coûts.

C1q, Ac anti-C1INH sont des analyses de seconde intention.

Une caractérisation des anomalies géniques peut aussi être nécessaire

Noter qu'il existe des angioedème à bradykinine à C1-INH normal, justifiant d'exploration adaptée (PBDS) : facteur XII et plasminogène

Voir tableau I PNDS.

Tableau 2

Composant	Technique	Place examen dans la prise en charge médicale*	Argumentaire	Référence biblio

* Par ex., fait-il partie de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints d'AB ? Les recherches visant à définir son intérêt médical dans l'AB sont-elles encore en cours ? Ne fait-il en aucun cas partie de la prise en charge médicale des patients atteints d'AB (c'est-à-dire quel que soit le patient, quelle que soit la forme d'AB) ?

8. Déficits immunitaires primitifs (DIP)

Principales spécialités impliquées : biologie médicale, maladies infectieuses et tropicales, médecine générale, médecine intensive- réanimation, médecine interne et immunologie clinique, médecine d'urgence, pédiatrie

Recommandation de bonne pratique identifiée : *Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management, 2020*¹⁵.

Selon cette recommandation, et compte tenu des volumes de réalisation indiqués ci-dessous, les 28 examens suivants appartiennent au groupe 1¹ :

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N Eds ⁹
1^{ère} intention					
CH50	NABM	0316	Dosage sanguin du complément CH50 par réaction d'hémolyse	89 232	?
AH50	LC	K025	AP50 ou AH50 par réaction d'hémolyse	6 015	61
Voie des lectines	LC	K198	Dosage du complément total, voie classique, voie des lectines et voie alterne par technique non hémolytique : par dosage	23 279	37
2^{ème} intention, si CH50 bas					
C1q	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
C1s	LC	K196	C1r, C1s, C2, MBL, antigénémie (par protéine)	4 510	33
C1r	LC	K196	<i>idem</i>	4 510	33
2^{ème} intention, si CH50 et voie des lectines bas					
C2	LC	K196	C1r, C1s, C2, MBL, antigénémie (par protéine)	4 510	33
C4	NABM	1812	Dosage sanguin de la protéine C4 par immunoprécipitation	107 739	?
2^{ème} intention, si voie des lectines basse					
MBL	LC	K196	C1r, C1s, C2, MBL, antigénémie (par protéine)	4 510	33
2^{ème} intention, si AH50 bas					
Facteur B	LC	K038	Facteur B antigénémie	4 410	30
Properdine	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
Facteur H	LC	K194	<i>idem</i>	19 573	173
Facteur I	LC	K194	<i>idem</i>	19 573	173

¹⁵ Brodzski *et al.*, J Clin Immunol 2020;40(4):576-91.

Composant	Liste ⁶	Code	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N Eds ⁹
2^{ème} intention, si plusieurs voies diminuées					
C3	NABM	1811	Dosage sanguin de la protéine C3 par immunoprécipitation	111 430	?
C5	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
C6	LC	K194	<i>idem</i>	19 573	173
C7	LC	K194	<i>idem</i>	19 573	173
C8	LC	K194	<i>idem</i>	19 573	173
C9	LC	K194	<i>idem</i>	19 573	173
2^{ème} intention, si déficit de plus d'un composant					
Facteur H	LC	K194	C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine, antigénémie (par protéine)	19 573	173
Facteur I	LC	K194	<i>idem</i>	19 573	173
C1 inhibiteur	NABM	1810	dosage sanguin de la protéine C1 inhibiteur par immunoprécipitation	10 377	?
Ac anti-Fact H	LC	K199	Recherche et quantification d'anticorps anti-protéine du complément : anti-C1q, anti-C1inh ou anti-Facteur H (par protéine cible et par isotype)	5 225	124
C3nef	LC	K026	C3 nephritic factor (Ac anti C3 convertase alterne) par technique hémolytique	791	63
2^{ème} intention, si aucun déficit- marqueurs d'activation					
sC5b-9	RIHN	K197	Dosages des fragments d'activation du Complément, C5a, C3a, soluble C5b9, Bb (par protéine)	1 461	61
C3a	RIHN	K197	<i>idem</i>	1 461	61
C5a	RIHN	K197	<i>idem</i>	1 461	61
Bb	RIHN	K197	<i>idem</i>	1 461	61

→ Sur cette base, il pourrait être considéré que ces examens sont à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint d'un DIP.

H 1 Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que ces examens font partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint d'un DIP ?

Si oui, merci de compléter le tableau 1 ci-dessous.

Si non, merci de compléter le tableau 2 ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

Tableau 1

DIP	Composant	Technique	Référence biblio
1 ^{ère} intention	CH50	Hémolytique, ELISA, lyse liposomes	Shih AR <i>et al.</i> 2015 PMID : 26437749
1 ^{ère} intention	AH50	Hémolytique, ELISA	PMID : 26437749
1 ^{ère} intention	C3	Néphélométrie	PMID : 26437749
1 ^{ère} intention	C4	Néphélométrie	PMID : 26437749
2 ^{ème} intention (CH50 & AP50 indosables)	C5	ELISA	Id°
2 ^{ème} intention (CH50 & AP50 indosables)	C6	ELISA	Id°
2 ^{ème} intention (CH50 & AP50 indosables)	C7	ELISA	Id°
2 ^{ème} intention (CH50 & AP50 indosables)	C8	ELISA	Id°
2 ^{ème} intention (CH50 & AP50 indosables)	C9	ELISA	Id°
2 ^{ème} intention Si garçon et AP50 effondrée	Properdine	ELISA	Id°
2 ^{ème} intention Si AP50 indosable (C3 ↓)	Facteur H	ELISA	Id°
2 ^{ème} intention Si AP50 indosable (C3 ↓)	Facteur I	ELISA	Id°
2 ^{ème} intention Si C3 ↓ et atteinte rénale	C3nef	Hémolytique	Id°
Exceptionnel Si CH50 indosable isolé	C1q	Néphélométrie, ELISA, IDR...	Id°
Exceptionnel Si CH50 indosable isolé	C1s	ELISA	Id°
Exceptionnel Si CH50 indosable isolé	C1r	ELISA	Id°
Exceptionnel Si AH50 indosable isolé	Facteur B		Id°

Exceptionnel Si AH50 indosable isolé	Facteur D		Id°
--------------------------------------	-----------	--	-----

La hiérarchisation des explorations proposée dans le tableau p22, n'est valable que si le laboratoire explore systématiquement les 3 voies d'activation du complément : ce qui n'est pas le reflet de l'activité des laboratoires

La démarche est basée sur la fréquence des déficits en protéines du complément

Tableau 2

DIP	Composant	Technique	Place examen dans la prise en charge médicale*	Argumentaire	Référence biblio
Voie des lectines	MBL		c	Pas clair Déficit ? 1/10 individus sains à des taux bas	PMID : 33681468
Voie alterne	Facteur I		d	Infections = mode d'entrée dans la maladie associée à un déficit en facteur I ?	
	Ac anti-Fact H		d		
	Bb		d		
Voie classique	C1 inhibiteur		a	Diagnostic différentiel consommation voie classique	
Toutes voies	sC5b-9		d		
	C3a		d		
	C5a		d		

* Par ex., fait-il partie de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de DIP ? Les recherches visant à définir son intérêt médical dans les DIP sont-elles encore en cours ? Ne fait-il en aucun cas partie de la prise en charge médicale des patients atteints de DIP (c'est-à-dire quel que soit le patient, quel que soit le DIP, quelle que soit la forme de DIP) ?

NB : dans cette recommandation, ont aussi été identifiés d'autres dosages (MASP 1/2, Fact D, anti-Fact B, anti-C4nef, C4a, C4d, C3d, iC3B, Ba et C3 convertase) inscrits ni sur la LC, le RIHN ou la NABM. Si votre organisme professionnel ou institution considère effectivement

qu'ils font partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de DIP, vous pouvez l'indiquer dans la section ci-dessous, intitulée « Situations (maladies ou examens) non encore traitées ».

9. Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)

Principales spécialités impliquées : biologie médicale, ophtalmologie

Recommandations de bonne pratique et autres documents identifiés : *American Academy of Ophthalmology. Age-Related Macular Degeneration Preferred Practice Pattern®*, 2019 ; *National Institute for Health and Care Excellence. Age-related macular degeneration*, 2018¹⁶.

Aucune de ces deux recommandations n'évoque des explorations du complément dans la prise en charge des patients atteints de DMLA, y compris pour des cas particuliers.

- Sur cette base, il pourrait être considéré que l'exploration du complément ne fait pas partie de la prise en charge médicale des patients atteints de DMLA, y compris pour des cas particuliers.

11 Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que l'exploration du complément ne fait pas partie de la prise en charge médicale des patients atteints de DMLA, y compris pour des cas particuliers ?

Oui (= il n'en fait pas partie).

Non (= si, il en fait partie), merci de compléter le tableau ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

CHU de Lille : en accord avec : « Aucune de ces deux recommandations n'évoque des explorations du complément dans la prise en charge des patients atteints de DMLA, y compris pour des cas particuliers. »

Composant	Technique	Place examen dans la prise en charge médicale*	Argumentaire	Référence biblio

* Par ex., fait-il partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de DMLA ? Fait-il partie de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de DMLA ? Les recherches visant à définir son intérêt médical dans la DMLA sont-elles encore en cours ?

¹⁶ AAO. *Age-Related Macular Degeneration Preferred Practice Pattern®*. San Francisco: AAO; 2019 ; NICE. *Age-related macular degeneration*. London: NICE; 2018.

10. Examens du groupe 2

Principales spécialités impliquées : toutes

Ce groupe est constitué par les examens inscrits sur la Liste complémentaire (LC), et qui :

- sont explicitement non retenus dans les recommandations de bonne pratique ou documents équivalents, ou n'y figurent pas ;
- et sont inclus dans des actes avec des volumes faibles à très faibles de réalisation.

Il s'agit des huit examens suivants :

Liste	Code ⁶	Libellé de l'acte ⁷	Volume ⁸	N EdS ⁹
LC	K033	Dosage fonctionnel de C2	238	31
LC	K034	Dosage fonctionnel de C4	164	11
LC	K036	Dosage fonctionnel du facteur I	79	3
LC	K044	Phénotypage du composant C4 (protéines du complément)	1	1
LC	K135	Immunoblot anti-C1 inhibiteur	114	31
LC	K137	Mannan Binding Lectin (MBL) (dosage fonctionnel)	24	5
LC	K156	Dépistage des déficits d'interaction du facteur H aux surfaces	2	2
LC	K194	C4Bp	19 573 ¹⁷	173

- Sur cette base, il peut être considéré que ces huit examens ne sont pas à réaliser- ni dans la prise en charge médicale standard de patients habituels, ni dans des prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers- et qu'ils ne font pas l'objet de recherche en cours (quelle que soit la maladie).

J1 Votre organisme professionnel/institution considère-t-il/elle effectivement que ces huit examens ne font pas partie ni de la prise en charge médicale standard de patients habituels, ni de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers (quelle que soit la maladie) ? Et qu'ils ne font pas l'objet de recherche en cours ?

Oui (= ils n'en font pas partie).

Non (= si, ils en font partie), merci de compléter le tableau ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen

¹⁷ Ce volume de réalisation (et le nombre d'établissement de la colonne suivante) correspond à l'ensemble des dosages contenus dans cet acte K194 (C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, properdine).

Maladie / Indication	Composant	Technique	Place examen dans cette maladie*	Argumentaire	Référence biblio
Lupus	Dosage fonctionnel de C2	hémolytique	c	Pas de modification de la prise en charge thérapeutique du patient	
Lupus	Dosage fonctionnel de C4	hémolytique	d	Pas de relevance clinique	
aSHU/GdC3	Dosage fonctionnel du facteur I		c	Modification de la prise en charge thérapeutique du patient ?	
Lupus	Phénotypage du composant C4 (protéines du complément)	Immuno fixation	d	Pas de relevance clinique	
AB	Immunoblot anti-C1 inhibiteur		b/c	forme clivée, non fonctionnelle de C1 INH	Bouillet <i>et al.</i> 2018. PMID : 30416009
DIP	Mannan Binding Lectin (MBL) (dosage fonctionnel)	?	c	Déjà intérêt dosage quantitatif = ? Dosage fonctionnel = ??	
	Dépistage des déficits d'interaction du facteur H aux surfaces		c		
???	C4Bp		d		

* Par ex., fait-il partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de cette maladie ? Fait-il partie de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de cette maladie ? Les recherches visant à définir son intérêt médical dans cette maladie sont-elles encore en cours ?

- a) à la prise en charge médicale standard du patient habituel souffrant des pathologies identifiées en colonne 1?
- b) à des prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers souffrant des pathologies identifiées en colonne 1?
- c) les recherches visant à définir son intérêt médical dans les pathologies identifiées en colonne 1?

d) il ne fait en aucun cas partie de la prise en charge médicale des patients souffrant des pathologies identifiées en colonne 1 (c'est-à-dire quel que soit le patient, quelle que soit la forme de la pathologie) ?

11. Techniques de laboratoire : ELISA vs technique hémolytique

Principales spécialités impliquées : biologie médicale

Constat : certains actes précisent la technique à employer pour l'examen, qui peut être la technique hémolytique ou la technique non hémolytique (ELISA).

K1 Quel est le bénéfice de l'ELISA vs la technique hémolytique ?

Réponse : merci d'apporter une réponse par composant si nécessaire

Il n'est pas précisé de dosage particulier ? il faut comprendre dosage ELISA en alternative des CH50, AP50 réalisés à partir de globules rouges d'animaux (mouton, lapin...) ? À l'exclusion des méthodes liposomales ?

Méthodes hémolytiques (GR) : CH50 et AP50 « vrais »

Avantage :

- Méthodes robustes et de référence pour toutes les explorations fonctionnelles associées au système du complément (~toutes les publications).

Inconvénients :

- de nombreux fournisseurs vont stopper la distribution des GR du fait de la nouvelle réglementation IVDr (in vitro diagnostic, mai 2022)
- Accréditation COFRAC difficile (+++) – Combien de laboratoire utilisant cette approche ont accrédité le dosage ?
- Laboratoires spécialisés +++
- Non automatisable
- Non adaptés aux volumes d'activité importants

ELISA:

Avantages :

- Méthode alternative de dosage pour les laboratoires n'ayant pas accès aux méthodes hémolytiques
- D'aucuns la jugent bien corrélée aux approches hémolytiques (pas l'expérience lilloise)
- Automatisable
- Accréditation COFRAC simple

Inconvénients :

- Coût (la valorisation **B30** largement insuffisante !)
- Il est important de rappeler que les prélèvements sanguins pour l'exploration du complément doivent être idéalement réalisés sur tubes EDTA ou citrate et non sur tubes secs... afin de limiter l'activation in vitro

29

du complément. Tous les coffrets ELISA n'offrent pas la possibilité de doser l'activité fonctionnelle sur tube avec anti-coagulant.

Méthodes LIPOSOMALES

Avantages :

- Méthode alternative de dosage pour les laboratoires n'ayant pas accès aux méthodes hémolytiques
- D'aucuns la jugent bien corrélée aux approches hémolytiques
- Automatisable
- Accréditation COFRAC simple

Inconvénients

Les bornes de normalité sont larges

Détectent les activations du complément quand elles sont majeures

12. Situations (maladies ou examens) non encore traitées

Principales spécialités impliquées : toutes

- L1** Y aurait-il d'autres maladies/indications que celles traitées dans les sections précédentes, pour lesquelles des explorations du complément seraient à réaliser selon votre organisme professionnel/institution ?

Si oui, merci de compléter le tableau ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par maladie/indication, et par examen

NON

Maladie / Indication	Composant	Technique	Place examen dans cette maladie*	Référence biblio	Commentaire éventuel

Par ex., cet examen fait-il partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de cette maladie ?
Fait-il partie de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de cette maladie ? Les recherches visant à définir son intérêt médical dans cette maladie sont-elles encore en cours ?

- L2** Y aurait-il d'autres composants du système du complément que ceux déjà traités dans ce document, qui dans certaines maladies/indications seraient à explorer selon votre organisme professionnel/institution ?

Si oui, merci de compléter le tableau ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen et par maladie/indication

Maladie / Indication	Composant	Technique	Place examen dans cette maladie*	Référence biblio	Commentaire éventuel

*Par ex., cet examen fait-il partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de cette maladie ?
Fait-il partie de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de cette maladie ? Les
recherches visant à définir son intérêt médical dans cette maladie sont-elles encore en cours ?*

L3 Y aurait-il d'autres manières (techniques) d'explorer (rechercher, doser) les composants du système du complément qui dans certaines maladies/ indications, seraient à utiliser selon votre organisme professionnel/ institution ?

Si oui, merci de compléter le tableau ci-dessous.

Réponse : merci d'apporter une réponse par examen et par maladie/indication

Maladie / Indication	Composant	Technique	Place examen dans cette maladie*	Référence biblio	Commentaire éventuel
Toute pathologie du complément	Tous	génotypage	Diagnostic	PND5 DIP, SHU, lupus	Parfois plus performant que dosages conventionnels du fait des conditions de transport délicates

*Par ex., cet examen fait-il partie de la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de cette maladie ?
Fait-il partie de prises en charge médicales exceptionnelles de patients particuliers atteints de cette maladie ? Les recherches visant à définir son intérêt médical dans cette maladie sont-elles encore en cours ?*

13. Commentaires libres

Principales spécialités impliquées : toutes

M1 Votre organisme professionnel/institution aurait-il/elle des commentaires, des remarques... à faire sur ce sujet des explorations des différents composants du système du complément ?

Réponse :

L'exploration du système du complément est complexe et repose sur la réalisation hiérarchisée et coordonnée de dosages fonctionnels et pondéraux (quantitatifs) mais aussi sur une interprétation personnalisée des résultats de ces dosages biologiques pour chaque patient, possiblement en lien avec la consultation du dossier clinique du patient par le biologiste expert (au moins un courrier synthèse).

Idéalement, l'exploration du système du complément se fait sur tube avec anti-coagulant (EDTA, citrate), et les prélèvements gérés dans les meilleurs délais (centrifugation, aliquotage dans les 3-4 heures (maximum) suivant le prélèvement, idéalement conservé à 4°C le temps du traitement).

La conservation des prélèvements plus de 24 heures se fait, après décantation et aliquotage, à -80°C, au risque de voir le prélèvement se dégrader au moment des dosages et rendre les résultats ininterprétables¹⁸. Rappelons que les tests explorent des propriétés fonctionnelles de protéines fragiles qui s'activent spontanément pour certaines d'entre elles.

De même, l'acheminement des prélèvements d'un laboratoire de première intention vers un laboratoire expert se fera dans des conditions de transport optimales (-80°C).

Toute exploration du complément doit comprendre au minimum les dosages des CH50, C3 et C4 réalisés par le même laboratoire.

Du fait de l'absence de standardisation entre les différentes méthodes de dosage des différentes fractions du complément, les laboratoires des centres experts peuvent avoir à réaliser des analyses pouvant déjà avoir été conduites par les laboratoires de première intention.

Sur cette base, les laboratoires experts, selon la prescription du clinicien, peuvent juger des analyses les plus pertinentes à réaliser ou pas, pour compléter le bilan.

*L'exploration du système du complément repose sur une collaboration étroite entre les services prescripteurs concernés par la prise en charge des pathologies en lien avec le système du complément et le laboratoire expert. Dans ces conditions, le service prescripteur accepte l'**adaptation** de la prescription des dosages biologiques selon les premières explorations réalisées par le laboratoire expert et son expertise*

¹⁸ Selon l'expérience de Grenoble qui utilise des prélèvements sur citrate, conservation jusqu'à 3 jours à température ambiante sans centrifugation

pour l'interprétation. Cet élément est essentiel à une bonne maîtrise des coûts liés à l'exploration du complément.

Dans ces conditions, nous jugeons que la prise en charge du diagnostic biologique des pathologies rares et complexes rapportées dans ce document (hors cryoglobuline) relèvent de l'expertise des laboratoires de référence.

Nous attirons l'attention sur le fait que l'inscription à la NABM de dosages biologiques complexes sans l'accompagner de recommandations voire de restriction de réalisation par les seuls laboratoires de référence (et non seulement au vu d'un grand volume d'activité) conduit à 2 risques identifiés :

*Un **risque pour le patient** avec la réalisation d'actes dans des conditions non maîtrisées (mauvais prélèvement, mauvaises conditions de transport, tests non validés au plan de leur performance), absence d'interprétation pour le clinicien*

*Un **risque économique**, avec la réalisation systématique d'actes de biologie (puisque remboursés) qui pourtant ne sont pas pertinents pour la prise en charge du patient.*

Réponse du Collège de médecine générale

De: Secretariat du CMG
Envoyé: mardi 9 novembre 2021 13:33
À: HAS_SEAP_SECRETARIAT
Cc:
Objet: HAS / Le CMG - Nouvelle demande de mission d'expertise (Consultation du CMG en tant que partie prenante pour recueillir son point de vue sur les examens permettant l'exploration des différents composants du système du complément)

Bonjour,

Le Collège vous remercie pour cette sollicitation.

Cependant, au vu de la spécificité de la demande, celui-ci préfère s'abstenir de rendre un avis.

Nous vous remercions pour votre compréhension,
Bien à vous,

Réponse du CNP de médecine d'urgence

De: HONNART Didier
Envoyé: mercredi 27 octobre 2021 18:28
À: HAS_SEAP_SECRETARIAT
Cc:
Objet: RE: HAS - Consultation du CNPMU en tant que partie prenante pour recueillir son point de vue sur les examens permettant l'exploration des différents composants du système du complément

Bonjour,

A la lecture des documents, il apparaît que la Médecine d'Urgence n'est pas concernée par ces examens très spécialisés qui ne doivent pas être prescrits dans un service d'urgence, sauf pour les oedèmes bradykiniques qui font l'objet de protocoles en lien avec les internistes ou allergologues de l'établissement qui sont, pour la partie bilan à prescrire, les rédacteurs de la recommandation.

Bien cordialement,

Docteur Didier HONNART
Anesthésiste-Réanimateur Urgentiste
Praticien Hospitalier SAMU-SMUR-SRAU-UHCD
Hôpital François Mitterrand CHU de Dijon
BP 77 908 21 079 DIJON CEDEX

Réponse du CNP d'ophtalmologie

De: Béatrice Cochener
Envoyé: jeudi 28 octobre 2021 13:10
À: HAS_SEAP_SECRETARIAT
Cc:
Objet: Re: HAS - Consultation du CNPO en tant que partie prenante pour recueillir son point de vue sur les examens permettant l'exploration des différents composants du système du complément

Bonjour Madame ,

Une réaction du système du complément est en effet incriminé actuellement dans certaines formes atrophiques de la DMLA.

Toutefois même s'il s'agit d'une cible thérapeutique pour l'atrophie, il n'est pas réalisé à cette heure d'exploration des facteurs du compléments en clinique, ni d'ailleurs dans les etudes randomisées qui explorent ces nouveaux traitements.

Très cordialement,
Béatrice Cochener

Annexe 3. Compte-rendu de l'audition des trois LBMR

Type de réunion : Consultation de parties prenantes

Titre : Réunion relative aux examens permettant l'exploration des différents composants du système du complément

Date : 27 mars 2023

Participants :

- Trois Laboratoires de Biologie Médicale de Référence (LBMR) du Complément, représentés par :
 - LBMR de Grenoble : Dr Federica DIFENDI, laboratoire d'immunologie, département hématologie oncogénétique et immunologie ; CHU Grenoble Alpes
 - LBMR de Lille : Pr Sylvain DUBUCQUOI, Pôle de Biologie Pathologie Génétique, UF 8825 : Maladies auto-immunes, allergie et syndromes hyperéosinophiliques ; CHRU Lille
 - LBMR de Paris : Dr Véronique FREMEAUX-BACCHI, laboratoire d'immunologie biologique ; AP-HP- Hôpital Européen Georges Pompidou
- Haute Autorité de santé - Service d'évaluation des actes professionnels
- Dr Denis-Jean DAVID (adjoint au chef de service)
- Dr Philippe BOUVET DE LA MAISONNEUVE (chef de projet)

Objectif de la réunion du 27 mars 2023

L'objectif principal de cette réunion était d'obtenir le point de vue des trois LBMR du système du complément sur certains des examens permettant l'exploration des différents composants de ce système ; ce point de vue venant compléter les différents éléments déjà recueillis à ce stade par la HAS.

Cette réunion a reposé sur un document de la HAS concernant les différentes maladies liées à un déficit ou à une dérégulation du système du complément, préalablement identifiées, transmis aux LBMR en amont de la réunion, et regroupant ces éléments, à savoir : la synthèse des données de la littérature disponibles (recommandations de bonne pratique, conférences de consensus et autres documents de même ordre), les derniers volumes de réalisation des actes (volumes issus des bases de remboursement du ministère pour la LC et le RIHN, et de la Caisse nationale d'assurance maladie pour la NABM), la synthèse des points de vue des parties prenantes, c'est-à-dire des organismes professionnels et des institutions concernés par ces examens et/ou ces maladies, ayant répondu à une enquête réalisée par la HAS, et les conclusions qui pouvaient en être tirées à ce stade.

Ainsi, ces éléments avaient permis de classer ces examens en deux groupes, présentés comme suit lors de cette réunion :

- celui pour lesquels l'utilité médicale dans au moins une pathologie considérée pouvait être à ce stade estimée reconnue par les données de la littérature et par les points de vue des parties prenantes ayant répondu à l'enquête (avis provisoire favorable) ;

- celui pour lesquels au contraire, ces mêmes données n’allaient pas toutes dans le sens de leur utilité médicale (avis provisoire défavorable).

Lors de cette réunion, les trois LBMR ont notamment été interrogés, en tant que parties prenantes, selon les examens, sur :

- les références bibliographiques princeps concernant l’utilité médicale de la recherche de composant dans une ou plusieurs des pathologies préalablement identifiées ;
- leurs points de vue sur les examens et situations pour lesquels aucune littérature n’avait été identifiée ;
- la ou les techniques d’analyse actuellement recommandées, et la manière de les nommer.

Les réponses des 3 LBMR sont présentées ci-dessous d’abord avec des points généraux puis des points spécifiques aux différents examens. Ce CR ainsi constitué a été envoyé aux LBMR pour validation ; le LBMR de Lille a validé explicitement ce CR, les deux autres de manière implicites. Des questions supplémentaires (surlignées en orange ci-après) ont été posées aux trois LBMR lors de l’envoi de ce CR ; seul le LBMR de Lille a répondu et ses réponses constituent le dernier tableau de cette annexe.

Points généraux des LBMR à l’issue de la réunion

- Proposition de retrait dans les conclusions du niveau d’intention (ex : en 1ère intention dans le SHua) concernant les indications. Ce niveau de précision n’étant pas systématiquement explicité dans les documents ; de plus il n’est pas souvent porté à la connaissance des biologistes d’après les parties prenantes.
- Les dosages des composants C1s, C1r et C2, initialement mis dans le groupe des examens sans utilité médicale, devraient être placés dans celui de ceux avec utilité médicale dans le cadre du lupus, car le dosage de ces composants est retenu dans la prise en charge standard du patient atteint de cette maladie d’après le PNDs 2017.
- Les indications médicales pour le dosage des composants C3, C4 et la mesure du CH50 devraient être rendues moins précises car ces dosages sont ceux réalisés en première ligne pour toute exploration du complément.

Points spécifiques des LBMR à chaque examen

Acte avec avis provisoire favorable ¹	Point(s) abordé(s)	Points de vue des LBMR
Dosage de la properdine ²	Technique(s) de dosage	Remplacement du terme ELISA par immuno-analyse car cela permet d'être moins restrictif afin de tenir compte de l'évolution des techniques de dosage dans le temps. NB : Dans les nouvelles recommandations du KDIGO en préparation (à paraître fin 2024), ce dosage sera certainement recommandé également dans le cadre du SHUa. Questions supplémentaires aux 3 LBMR : A) Quelles sont les techniques regroupées sous le terme d'immuno-analyses (par ex : ELISA, WB, etc.) ? En particulier la néphélobimétrie y est-elle incluse ? B) Ce terme permet-il d'exclure les techniques obsolètes type IDR ?
Dosage des anticorps anti-facteur B	1) Technique(s) de dosage 2) Référence à prendre en compte pour la GNC3	1) Remplacement du terme ELISA par immuno-analyse afin d'être moins restrictif pour tenir compte de l'évolution des techniques de dosage dans le temps. 2) Réf. : Chauvet S, et al Anti-Factor B Antibodies and Acute Postinfectious GN in Children. J Am Soc Nephrol. 2020 Apr;31(4):829-840.
Dosage des anticorps anti-C1q	Technique(s) de dosage	- Remplacement du terme ELISA par immuno-analyse. - Suppression de la néphélobimétrie jugée obsolète.
Dosage des anticorps anti-C1 inhibiteur	Technique(s) de dosage	- Remplacement du terme ELISA par immuno-analyse afin d'être moins restrictif pour tenir compte de l'évolution des techniques de dosage dans le temps. - Suppression de la néphélobimétrie et de l'immunodiffusion radiale jugées obsolètes.
Dosage des anticorps anti-C3b	1) Technique(s) de dosage 2) Références à prendre en compte pour le LED et la GNC3	1) Remplacement du terme ELISA par immuno-analyse afin d'être moins restrictif pour tenir compte de l'évolution des techniques de dosage dans le temps. 2.a) Réf. : Birmingham DJ, et al Relationship of Circulating Anti-C3b and Anti-C1q IgG to Lupus Nephritis and Its Flare. Clin J Am Soc Nephrol. 2016 Jan 7;11(1):47-53. 2.b) Réf. : Marinozzi MC, et al Anti-Factor B and Anti-C3b Autoantibodies in C3 Glomerulopathy and Ig-Associated Membranoproliferative GN. J Am Soc Nephrol. 2017 May;28(5):1603-1613.

¹ Avis provisoire à l'issue de l'analyse de la littérature et du point de vue des parties prenantes via le questionnaire de 2021.

² Les dosages sont par principe quantitatifs sauf si précision dans le titre.

Acte avec avis provisoire favorable ¹	Point(s) abordé(s)	Points de vue des LBMR
Dosage des anticorps anti-C5Nef	1) Technique(s) de dosage 2) Références à prendre en compte pour la GNC3	1) dosage quantitatif par technique hémolytique 2) Réf. : KDIGO 2017 Questions aux 3 LBMR : <i>Sauf erreur de notre part nous n'avons pas vu que ce dosage était retenu dans cette référence pour la GNC3. Est-ce la bonne référence ? Y'en a-t-il d'autres ?</i>
Dosage des anticorps anti-facteur H	1) Pathologies concernées 2) Technique(s) de dosage	1) Selon les LBMR, ce dosage ne présente pas d'utilité dans les DIP 2) Remplacement du terme ELISA par immuno-analyse afin de tenir compte de l'évolution à venir des techniques.
Dosage du composant C1 inhibiteur	1) Pathologies concernées 2) Technique(s) de dosage	1) Les LBMR confirment l'inutilité de ce dosage dans les DIP. 2) Les techniques de dosage de turbidimétrie et de néphélométrie sont regroupées sous le terme de « techniques de dosage immunochimiques » pour englober ces deux techniques de dosage. Questions aux 3 LBMR : <i>A) Confirmez-vous que ces 2 techniques basées sur un principe optique peuvent être regroupées sous le terme de dosage immunochimique ?</i> <i>B) Quelle différence faites-vous entre les termes immuno-analyse et immuno-chimie ?</i>
Dosage du composant C1 inhibiteur (dosage fonctionnel)	Technique(s) de dosage	– Les LBMR estiment que la spectrophotométrie à 37°C (= dosage chromogénique) est la technique à employer pour ce dosage.
Dosage du composant C1q	Technique(s) de dosage	– La néphélométrie et l'ELISA sont retenues par les LBMR comme les techniques à utiliser pour ce dosage. Question aux 3 LBMR : <i>Ces termes seraient à remplacer par immuno-chimie et immuno-analyse ?</i>
Dosage du composant C3	1) Pathologies concernées 2) Technique de dosage	1.a) Les LBMR ont fait part que le dosage de ce composant fait partie des 3 dosages systématiques pour l'exploration du complément (avec le C4 et le CH50). Pour cette raison, il serait préférable de pas citer précisément des pathologies dans l'avis mais de rester plus généraliste (par exemple : maladies rénales, auto-immunes etc) afin de ne pas être bloquant. 1.b) Il a de plus été demandé d'ajouter l'AB acquis à cette liste. 2) Il est précisé que la néphélométrie est la technique de dosage à employer pour réaliser ce dosage.

Acte avec avis provisoire favorable ¹	Point(s) abordé(s)	Points de vue des LBMR
Dosage du composant C3nef	Technique(s) de dosage	– Les LBMR font part que la technique de dosage usuelle est l'hémolyse. Questions aux 3 LBMR : <i>A) L'hémolyse est-elle la seule technique employée ? Convient-il d'employer plutôt le terme de techniques hémolytiques ?</i> <i>B) Les techniques d'immuno-analyses sont-elles également utilisées ? Si oui lesquelles ?</i>
Dosage du composant C4	Technique(s) de dosage	Idem commentaires C3 (dont ajout AB acquis)
Dosage du composant C5	Technique(s) de dosage	Remplacement des termes ELISA et néphélométrie par immuno-analyse et immuno-chimie.
Dosage du composant C6	Technique(s) de dosage	Remplacement du terme ELISA par immuno-analyse pour tenir compte de l'évolution des techniques de dosage dans le temps.
Dosage du composant C7	Technique(s) de dosage	Idem C6.
Dosage du composant C8	Technique(s) de dosage	Idem C6.
Dosage du composant C9	Technique(s) de dosage	Idem C6
Dosage du composant MCP/CD46	Technique(s) de dosage	– La technique de dosage par cytométrie de flux a été confirmée par les LBMR.
Dosage du composant sC5b-9	1) Référence pour supprimer DIP ainsi que pour son utilité dans SHUa et GNC3 2) Technique(s) de dosage	1) Les LBMR confirment l'inutilité de ce dosage dans les DIP. Concernant le SHUa et la GNC3 les références données par les LBMR sont le KDIGO 2017, Marinozzi MC, et al et Fakouri, et al 2) Remplacement du terme ELISA par immuno-analyse.
Dosage du facteur B	Technique(s) de dosage	– Remplacement des termes ELISA et néphélométrie par immuno-analyse et immuno-chimie pour tenir compte de l'évolution des techniques de dosage dans le temps.
Dosage du facteur D	Technique(s) de dosage	– Remplacement du terme ELISA par immuno-analyse pour tenir compte de l'évolution des techniques de dosage dans le temps.
Dosage du facteur H	Technique(s) de dosage	– Remplacement du terme ELISA par immuno-analyse pour tenir compte de l'évolution des techniques de dosage dans le temps.

Acte avec avis provisoire favorable ¹	Point(s) abordé(s)	Points de vue des LBMR
Dosage du facteur H (dosage fonctionnel)	1) Pathologies concernées 2) Technique(s) de dosage	1) Les LBMR ont fait part du caractère exceptionnel mais robuste de ce dosage, dans le SHUa. 2) Remplacement du terme ELISA par immuno-analyse pour tenir compte de l'évolution des techniques de dosage dans le temps.
Dosage du facteur I	Technique(s) de dosage	– Remplacement du terme ELISA par immuno-analyse pour tenir compte de l'évolution des techniques de dosage dans le temps.
Mesure de l'AH50	1) Pathologies concernées. 2) Technique(s) de dosage	1) Les LBMR indiquent que l'AH50 est une mesure appropriée dans le cadre des DIP mais qu'elle manque de sensibilité pour les deux autres pathologies identifiées par la littérature : le SHUa, la GNC3, et chez les patients sous SOLIRIS. 2) Ils précisent que la mesure par ELISA ou par hémolyse sont les techniques de dosage qui doivent être utilisées.
Mesure du CH50	1) Technique de dosage 2) VH = vascularite nécrosante ? Si oui le PNDS VH 2019 est une référence à prendre en compte ;	1) Les LBMR précisent que la mesure par ELISA ou par hémolyse sont les techniques de dosage qui doivent être utilisées. 2) Les LBMR confirment que la VH est bien une vascularite nécrosante. NB : Idem point 1) du dosage du C3 en ce qui concerne les indications

Acte avec avis provisoire défavorable ³	Point(s) abordé(s)	Points de vue des LBMR
Dosage de la voie des lectines	Divergence entre les références examinées par la HAS et l'avis des parties prenantes pour les DIP	– Les LBMR confirment l'inutilité de ce dosage pour les DIP
Dosage du composant Bb	Divergence entre les références examinées par la HAS et l'avis des parties prenantes pour les DIP	– Les LBMR confirment l'inutilité de ce dosage dans les DIP. NB : Les LBMR précisent néanmoins que ce dosage sera probablement recommandé dans le prochain KDIGO de 2024 (marqueur fin de l'activation de la voie alterne) dans le cadre de la GNC3.
Dosage du composant C1r	Divergence entre les références examinées par la HAS et l'avis des parties prenantes pour les DIP	1) Selon les LBMR ce dosage présente une utilité dans les DIP. 2) Les LBMR précisent que la technique de dosage usuelle est le western blot mais que le terme plus général d'immuno-analyse conviendrait mieux Question aux 3 LBMR : Comme pour C2 (voir-ci-dessous), ce composant figure dans le PNDS Lupus 2017. Confirmez-vous donc l'intérêt de ce dosage dans le lupus ?
Dosage du composant C1s	Divergence entre les références examinées par la HAS et l'avis des parties prenantes pour les DIP	1) Selon les LBMR ce dosage présente une utilité dans les DIP. 2) Les LBMR précisent que la technique de dosage usuelle est l'ELISA mais que le terme plus général d'immuno-analyse conviendrait mieux. Question aux 3 LBMR : Comme pour C2 (voir-ci-dessous), ce composant figure dans le PNDS Lupus 2017. Confirmez-vous donc l'intérêt de ce dosage dans le lupus ?
Dosage du composant C2	Divergence entre les références examinées par la HAS et l'avis des parties prenantes pour les DIP	1a) Selon les LBMR et en accord avec la référence recensée par la HAS (Brodzsky, 2020) ce dosage présente bien une utilité dans les DIP. 1b) Les LBMR rajoutent l'utilité du dosage de ce composant dans le lupus. Le PNDS lupus 2017 est donné comme la référence à prendre en compte. 2) Les LBMR précisent que la technique de dosage usuelle est l'ELISA mais que le terme plus général d'immuno-analyse conviendrait mieux.

³ Avis provisoire à l'issu de l'analyse de la littérature et du point du vue des parties prenantes via le questionnaire de 2021.

Acte avec avis provisoire défavorable ³	Point(s) abordé(s)	Points de vue des LBMR
Dosage du composant C3a	Divergence entre les références examinées par la HAS et l'avis des parties prenantes pour les DIP	Les LBMR confirment l'inutilité de ce dosage dans les DIP.
Dosage du composant C5a	Divergence entre les références examinées par la HAS et l'avis des parties prenantes dans les DIP	Les LBMR confirment l'inutilité de ce dosage dans les DIP.
Dosage pondéral du MBL	Divergence entre les références examinées par la HAS et l'avis des parties prenantes dans les DIP	Lors de la réunion, les LBMR ont confirmé l'inutilité de ce dosage en pratique courante dans les DIP. En effet, ce dosage est rarement fait (beaucoup moins que le dosage fonctionnel) et uniquement par un des trois LBMR

Autres questions supplémentaires aux 3 LBMR :

L'acte K198 : « Dosage du complément total, voie classique, voie des lectines et voie alterne par technique non hémolytique : par dosage » possède un intitulé très large.

A) Selon vous, quels sont exactement les composants dosés lorsque l'on parle de complément total et des 3 voies d'activations ? N'est-il pas redondant avec les actes citant nommément les composants ?

B) Le terme « technique non hémolytique apparaissant également large », quelles sont les techniques à utiliser pour les composants que vous citerez ?

Réponses aux questions supplémentaires

Questions supplémentaires	Réponses du LBMR de Lille
Dosage de la properdine A) Quelles sont les techniques regroupées sous le terme d'immuno-analyses (par ex : ELISA, WB, ...)? En particulier la néphélométrie y est-elle incluse ? B) Ce terme permet-il d'exclure les techniques obsolètes type IDR ?	Immuno-analyse = toute méthode de dosage impliquant un anticorps comme méthode de détection de l'analyte. Donc néphélométrie comprise, au même titre que l'IDR. Pour moi, immuno-chimie et immuno-analyse = plutôt synonymes immuno-analyse étant + général. J'ai tendance à penser que les méthodes de dosages faites dans un laboratoire d'immuno sont des méthodes d'immuno-analyses Dans un labo de biochimie, sont des méthodes d'immuno-chimie...
Dosage des anticorps anti-C5Nef Sauf erreur de notre part nous n'avons pas vu que ce dosage était retenu dans cette référence pour la GNC3. Est-ce la bonne référence ? Y'en a-t-il d'autres ?	Je ne sais pas
Dosage du composant C1 inhibiteur A) Confirmez-vous que ces 2 techniques basées sur un principe optique peuvent être regroupées sous le terme de dosage immunochimique ? B) Quelle différence faites-vous entre les termes immuno-analyse et immuno-chimie ?	NR
Dosage du composant C1q <i>Question aux 3 LBMR : Ces termes (néphélométrie et ELISA) seraient à remplacer par immuno-chimie et immuno-analyse ?</i>	Immuno-analyses
Dosage du composant C3nef A) L'hémolyse est-elle la seule technique employée ? Convient-il d'employer plutôt le terme de techniques hémostatiques ?	Techniques hémostatiques Actuellement seules méthodes de dosage (test fonctionnel) Pour moi, pas de techniques de substitution

Questions supplémentaires	Réponses du LBMR de Lille																																
B) Les techniques d'immuno-analyses sont-elles également utilisées ? Si oui lesquelles ?																																	
Dosage du composant C1r Comme pour C2 (voir-ci-dessous), ce composant figure dans le PNDS Lupus 2017. Confirmez-vous donc l'intérêt de ce dosage dans le lupus ?	Formulation pour moi ambiguë L'Intérêt potentiel du dosage dans le lupus = expliquer des résultats anormaux du CH50 (indosable ou diminué, sans autre stigmate d'activation, C3/C4 normaux) <table><tr><th colspan="5">Déficit en complément</th></tr><tr><th>Gène</th><th>Protéine</th><th>Mode de transmission</th><th>Principales manifestations</th><th>Y penser si</th></tr><tr><td>(C1QA, C1QB, C1QC), C1R, C1S</td><td>C1Q, C1R, C1S</td><td>Autosomique récessif</td><td>Atteinte SNC, Néphrite lupique, début précoce</td><td rowspan="2">Infections récidivantes à germes encapsulés, AAN+ et Anti-DNA- ; Complément (CH50) bas en rémission.</td></tr><tr><td>C4A, C4B</td><td>C4A, C4B</td><td>C4A et C4B sont des gènes dupliqués. Déficit complet rare, partiel fréquent</td><td>Lupus juvénile>adulte, Pénétrance 75%</td></tr><tr><td>C2</td><td>C2</td><td>Autosomique récessif</td><td>Lupus de l'adulte, cutané-articulaire, pénétrance 20%</td><td rowspan="3">ANCA positifs</td></tr><tr><td>MBL2</td><td>MBL</td><td>Autosomique récessif</td><td>Pénétrance incomplète, adulte</td></tr><tr><td>DNASE1L3</td><td>DNASE1L3</td><td>Autosomique récessif</td><td>Lupus systémique, néphrite</td></tr></table> En dehors de ça, le dosage du C2 n'aidera en rien à optimiser la prise en charge du lupus (diagnostic, pronostic, évolution...), Le risque que j'imagine est que si on affiche l'intérêt de ces dosages dans le lupus, on verra exploser les demandes de ces dosages dès qu'on suspectera un lupus, ou en suivi... nonobstant les résultats des examens de première intention, CH50, C3, C4 Id° pour tous les autres composants (C1s...)... dont les déficits sont extrêmement rares Je suggère d'être plus précis voir pnds « quand y penser »	Déficit en complément					Gène	Protéine	Mode de transmission	Principales manifestations	Y penser si	(C1QA, C1QB, C1QC), C1R, C1S	C1Q, C1R, C1S	Autosomique récessif	Atteinte SNC, Néphrite lupique, début précoce	Infections récidivantes à germes encapsulés, AAN+ et Anti-DNA- ; Complément (CH50) bas en rémission.	C4A, C4B	C4A, C4B	C4A et C4B sont des gènes dupliqués. Déficit complet rare, partiel fréquent	Lupus juvénile>adulte, Pénétrance 75%	C2	C2	Autosomique récessif	Lupus de l'adulte, cutané-articulaire, pénétrance 20%	ANCA positifs	MBL2	MBL	Autosomique récessif	Pénétrance incomplète, adulte	DNASE1L3	DNASE1L3	Autosomique récessif	Lupus systémique, néphrite
Déficit en complément																																	
Gène	Protéine	Mode de transmission	Principales manifestations	Y penser si																													
(C1QA, C1QB, C1QC), C1R, C1S	C1Q, C1R, C1S	Autosomique récessif	Atteinte SNC, Néphrite lupique, début précoce	Infections récidivantes à germes encapsulés, AAN+ et Anti-DNA- ; Complément (CH50) bas en rémission.																													
C4A, C4B	C4A, C4B	C4A et C4B sont des gènes dupliqués. Déficit complet rare, partiel fréquent	Lupus juvénile>adulte, Pénétrance 75%																														
C2	C2	Autosomique récessif	Lupus de l'adulte, cutané-articulaire, pénétrance 20%	ANCA positifs																													
MBL2	MBL	Autosomique récessif	Pénétrance incomplète, adulte																														
DNASE1L3	DNASE1L3	Autosomique récessif	Lupus systémique, néphrite																														
Dosage du composant C1s Comme pour C2 (voir-ci-dessous), ce composant figure dans le PNDS Lupus 2017. Confirmez-vous donc l'intérêt de ce dosage dans le lupus ?	Idem																																

Questions supplémentaires	Réponses du LBMR de Lille
L'acte K198 : « Dosage du complément total, voie classique, voie des lectines et voie alterne par technique non hémolytique : par dosage » possède un intitulé très large. A) Selon vous, quels sont exactement les composants dosés lorsque l'on parle de complément total et des 3 voies d'activations ? N'est-il pas redondant avec les actes citant nommément les composants ? B) Le terme « technique non hémolytique apparaissant également large », quelles sont les techniques à utiliser pour les composants que vous citerez ?	CH50 = complément hémolytique 50 % : mesure de la quantité nécessaire de plasma pour obtenir 50% d'hémolyse (méthode de référence, ancienne) Complément total = mesure de la quantité de plasma nécessaire pour obtenir 100 % d'hémolyse... ou obtenir « le signal traduisant le caractère fonctionnel de la voie explorée » avec un résultat qui peut être comparé à une valeur normale établie pour une cohorte de sujet sains En effet les méthodes utilisant ce mode de mesure (« complément total) ne reposent pas sur le principe de l'hémolyse On les dit « non hémolytiques », car elles peuvent faire appel (aujourd'hui) à l'ELISA (ou + généralement aux immunodosages) (on dose un néo épitope généré par la constitution du MAC (c5b-9) Ou à la technique « liposomale » dans laquelle les GR sont remplacés par des liposomes (ci-dessous) Dosage de l'activité totale du complément par liposomes sur SPAPLUS ✓ Dosage de l'activité totale de la voie classique et voie finale commune du complément ✓ Technique automatisée et rapide ✓ Marquage CE Ces méthodes sont des tests fonctionnels (ou assimilés) en clair, s'il manque un composant dans la voie explorée, le complément total sera « indosable » Il n'y a pas d'autres termes pour dire non hémolytique Pour répondre à la question en « A » Il s'agit de 3 tests (généralement basés sur le principe de l'ELISA) : chacun explorant l'ensemble des facteurs impliqués dans une voie

Questions supplémentaires	Réponses du LBMR de Lille
	Classique (C1→ C9) Alterne (B/D/C3→ C9) ou des lectines (MBL/MASP/C2→C9) la méthode liposomale n'explore que voie classique aujourd'hui ces dosages ne sont en rien redondants avec les actes citant nommément les facteurs du complément ils sont comparables au CH50 pour la voie classique, AP50 pour la voie alterne...(qui eux reposent sur le principe de l'hémolyse) par analogie, ils sont comparables au temps de céphaline activée (TCA) ou temps de thrombine (TP) qui complète utilement les dosages des facteurs de coagulation à l'unité.

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

