



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

**RAPPORT
D'ÉVALUATION**

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

Validé par le Collège le 21 décembre 2023

Descriptif de la publication

Titre	Examens permettant l'exploration des différents composants du système du complément
Méthode de travail	<ul style="list-style-type: none">– Analyse de la littérature synthétique pour identifier les situations cliniques liées à un déficit/dérégulation du système du complément et classer les actes selon trois groupes en fonction de l'utilité clinique (démontrée, non démontrée et à confirmer) et du volume de réalisation (données du ministère) ;– Recueil via un questionnaire du point de vue des organismes professionnels des spécialités médicales impliquées, pour aboutir à un classement des actes en deux groupes : utilité médicale avérée et utilité médicale non avérée ;– Audition des trois laboratoires de biologie médicale de référence en matière de complément pour finaliser la constitution de ces deux groupes, et obtenir des précisions sur les techniques de dosage à employer.
Objectif(s)	Rendre un avis à l'Assurance maladie obligatoire pour permettre le transfert du remboursement de ces actes inscrits sur la Liste complémentaire (LC) ou le référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN), vers la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM)
Cibles concernées	Union nationale des caisses d'Assurance maladie ; ministère de la Santé et de la Prévention ; laboratoires de biologie médicale
Demandeur	Union nationale des caisses d'Assurance maladie
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS), service évaluation des actes professionnels (SEAP)
Pilotage du projet	Coordination : Adrien FLAHAULT et Philippe BOUVET DE LA MAISONNEUVE, chefs de projet, SEAP (chef de service : Cédric CARBONNEIL, adjoint au chef de service : Denis-Jean DAVID) Secrétariat : Suzie DALOUR, assistante, SEAP
Recherche documentaire	Réalisée par Marie GEORGET, documentaliste, avec l'aide de Sylvie LASCOLS, assistance-documentaliste sous la responsabilité de Frédérique PAGES, cheffe du service documentation-veille
Auteurs	Philippe BOUVET DE LA MAISONNEUVE, Denis-Jean DAVID
Validation	Version du 21 décembre 2023
Actualisation	
Autres formats	

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – décembre 2023 – ISBN : 978-2-11-172111-1

Sommaire

1. Contexte	4
2. Méthode	5
3. Liste des actes permettant l'exploration des différents composants du système du complément	7
4. Liste des indications cliniques liées à un déficit ou à une dérégulation du système du complément	8
5. Liste des organismes professionnels et institutions sollicités pour recueillir leur point de vue	9
6. Synthèse des données recueillies et avis de la HAS concernant les examens avec une utilité médicale	10
7. Synthèse des données recueillies et avis de la HAS concernant les examens dont l'utilité médicale n'a pas pu être démontrée dans les indications examinées	57
Abréviations et acronymes	71

1. Contexte

À la demande de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM), la Haute Autorité de santé (HAS) a évalué les examens permettant l'exploration des différents composants du système du complément, dans le cadre de l'évolution de leur modalité de prise en charge financière. Cette saisine du 7 octobre 2021 fait suite à des discussions entre la Direction générale de l'offre de soins (DGOS), de l'UNCAM et de la HAS afin de décider du calendrier et du contenu des demandes à faire auprès de la HAS.

Actuellement, la plupart sont en effet pris en charge *via* leur inscription 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 sont inscrits sur la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM), sans donc que cette limite s'opère. La liste des actes permettant l'exploration des différents composants du système du complément, qu'ils soient inscrits sur la LC, le RIHN ou la NABM, constitue le chapitre 3 de ce rapport.

Pour chacun de ces examens, l'objectif de l'évaluation de la HAS a été de déterminer :

- s'il présente une utilité clinique reconnue dans la prise en charge « standard » du patient habituellement concerné par l'une des indications médicales liées à un déficit ou à une dérégulation du système du complément ;
- ou si au contraire il ne présente aucune utilité clinique avérée dans la prise en charge de ces indications.

Pour rappel, le système du complément fait partie de l'immunité innée et participe essentiellement à la lutte contre les agents infectieux ; c'est un système complexe composé de plus de trente protéines activatrices ou régulatrices qui sont impliquées dans ses trois voies d'activation (classique, des lectines et alterne), aboutissant *in fine* à une voie commune (voir Figure 1).

Dans certaines maladies, le système du complément présente un déficit (*i.e.*, infections sévères à germes encapsulés) ou une dérégulation (*i.e.*, syndrome hémolytique et urémique atypique). Il est alors question dans ces contextes pathologiques, d'explorer le système du complément par des examens de biologie médicale pour le diagnostic et le suivi des patients.

2. Méthode

La HAS a premièrement réalisé *via* son service documentaire un recensement et une analyse des recommandations de bonne pratique, conférences de consensus et autres documents de littérature synthétique de même ordre (se référer au document des annexes pour l'équation de recherche), concernant les différentes indications liées à un déficit ou à une dérégulation du système du complément, qu'elle avait identifiées (voir chapitre 4) afin de rechercher ceux traitant de ces examens.

Cette analyse, 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 réalisation ;
- groupe 2 : les 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 ;
- 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 a deuxièmement transmis cette analyse aux parties prenantes, c'est-à-dire des organismes professionnels et des institutions concernés par ces examens et/ou ces maladies (voir liste en chapitre 5) pour recueillir leur point de vue. Face à ce classement et aux données de la littérature, il leur a notamment été demandé leur appréciation de l'utilité clinique des différents examens dans la prise en charge des indications considérées. Le courrier et le questionnaire envoyés à ces parties prenantes, ainsi que leurs réponses figurent en annexe 2 de ce rapport.

Le point de vue des parties prenantes a été pris en compte dans deux cas de figure :

- lorsque celles-ci s'accordaient majoritairement sur l'utilité clinique de l'examen et en le justifiant au moyen de références bibliographiques pertinentes ;
- lorsque celles-ci s'accordaient majoritairement sur l'absence d'utilité clinique de l'examen dans chacune des indications considérées.

Sur la base des données ainsi recueillies (littérature et point de vue des parties prenantes), a été établie une liste d'examens pour lesquels l'utilité médicale dans une ou plusieurs maladies avait pu être estimée validée, ainsi qu'une liste d'examens pour lesquels au contraire, les données de la littérature et le point de vue des parties prenantes, allaient dans le sens de leur inutilité clinique.

Ces deux listes ont ensuite été discutées avec les trois laboratoires de biologie médicale de référence (LBMR)¹ en matière d'exploration du complément, lors d'une audition. Celle-ci a eu pour but de préciser un certain nombre de points (notamment confirmation des techniques de dosage à utiliser, précisions bibliographiques, confirmation de l'utilité clinique en cas

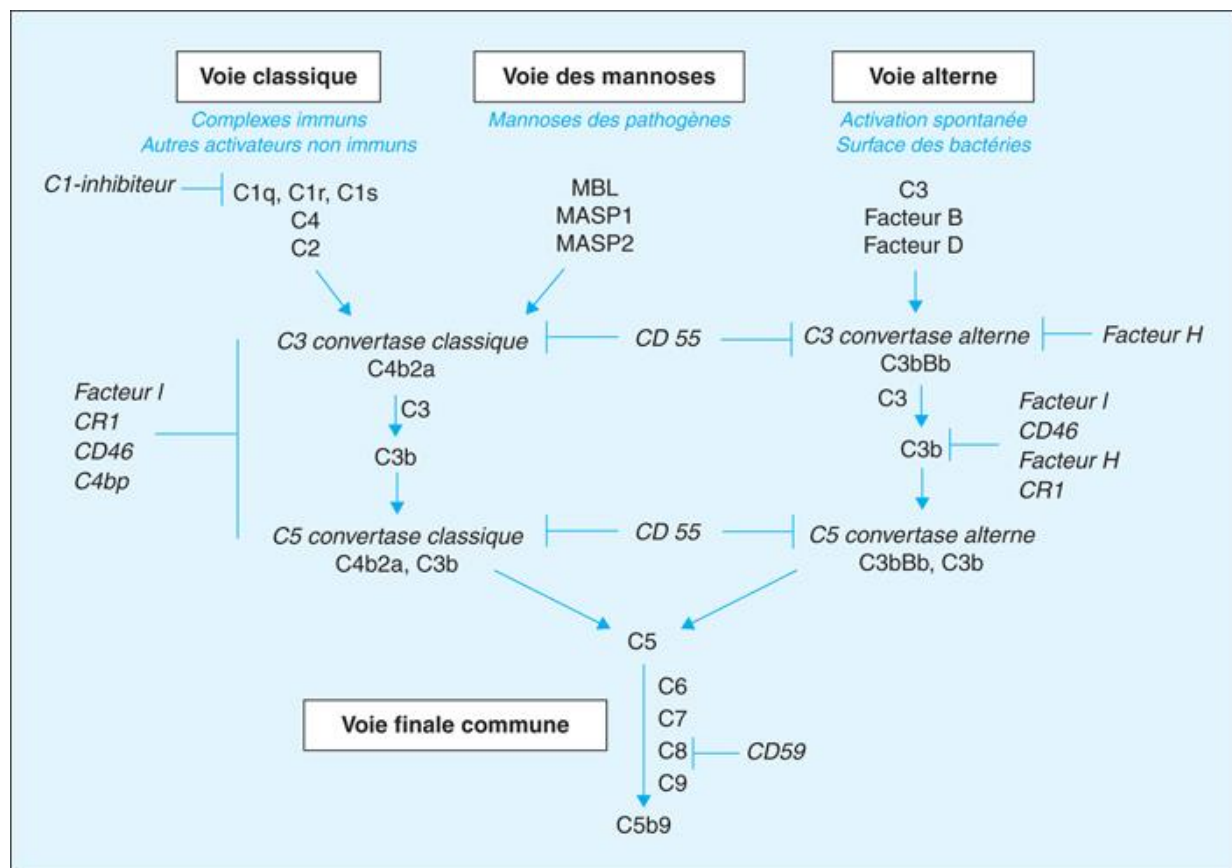
¹ Les LBMR sont désignés par arrêté ; ils ont entre autres une mission d'expertise qui doit notamment contribuer au développement et à l'évaluation de nouvelles méthodes analytiques de diagnostic de la ou des pathologies.

d'absence de littérature). La validation du compte-rendu (CR) de cette audition a été l'occasion de poser quelques questions supplémentaires aux LBMR, notamment sur la dénomination des techniques à employer et l'utilité clinique de certains dosages. Le CR de cette audition ainsi que les réponses aux questions supplémentaires figurent en annexe 3 de ce rapport.

Les chapitres 6 et 1 de ce rapport présentent l'ensemble des données recueillies lors des différentes étapes de cette évaluation, pour les différents examens permettant l'exploration des différents composants du système du complément, ainsi que l'avis de la HAS qui en découle pour chacun d'entre eux. Le chapitre 6 contient les examens pour lesquels une utilité médicale a pu être déterminée ; le chapitre 1 ceux pour lesquels ceci n'est pas le cas.

Remarque : par convention, le terme dosage sous-entend dans ce document un dosage quantitatif du composant analysé. Dans le cas contraire, cela est précisé dans le titre de l'avis.

Figure 1. Le système du complément : voies d'activation et de régulation, d'après Rosain *et al.* Déficiences en protéines du complément et pathologies humaines. *Ann Biol Clin* 2014;72(3):271-80.



3. Liste des actes permettant l'exploration des différents composants du système du complément

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

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

4. Liste des indications cliniques liées à un déficit ou à une dérégulation du système du complément²

- Syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa)
- Glomérulonéphrite à dépôts de C3 (GNC3)
- Suivi d'un patient traité par Eculizumab (SOLIRIS®)
- Lupus érythémateux disséminé (LED)
- Vascularite hypocomplémentémique (VH)
- Cryoglobulinémie (CG)
- Angioœdème bradykinique (AB)
- Déficits immunitaires primitifs (DIP)

² La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) initialement incluse dans cette liste (car des données ont montré l'implication d'une hyperactivité du complément dans cette pathologie), n'y figure désormais plus, puisque l'absence de données identifiées dans la littérature et le point de vue des parties prenantes (essentiellement le CNP d'ophtalmologie) vont dans le sens de l'absence d'utilité clinique du dosage de composants du système du complément dans cette maladie (y compris chez les cas particuliers).

5. Liste des organismes professionnels et institutions sollicités pour recueillir leur point de vue

- Conseil national professionnel (CNP) d'allergologie
- CNP de biologie médicale
- CNP de dermatologie et vénéréologie
- 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 angioœdèmes (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
- Laboratoire de biologie médicale de référence (LBMR) en matière de pathologies liées au système du complément, CHU de Lille
- Laboratoire de biologie médicale de référence (LBMR) en matière de pathologies liées au système du complément et en matière d'angioœdème bradykinique, CHU de Grenoble

6. Synthèse des données recueillies et avis de la HAS concernant les examens avec une utilité médicale

6.1. Mesure de l'AH50	11
6.2. Dosage du facteur B	13
6.3. Dosage des anticorps anti-facteur B	15
6.4. Dosage du composant C1 inhibiteur	16
6.5. Dosage du composant C1 inhibiteur (dosage fonctionnel)	18
6.6. Dosage des anticorps anti-C1 inhibiteur	19
6.7. Dosage du composant C1q	21
6.8. Dosage des anticorps anti-C1q	23
6.9. Dosage du composant C1r	25
6.10. Dosage du composant C1s	26
6.11. Dosage du composant C2	27
6.12. Dosage du composant C3	28
6.13. Dosage des anticorps anti-C3b	30
6.14. Dosage du composant C3nef	31
6.15. Dosage du composant C4	33
6.16. Dosage du composant C5	35
6.17. Dosage des anticorps anti-C5nef	36
6.18. Dosage du composant C6	37
6.19. Dosage du composant C7	38
6.20. Dosage du composant C8	39
6.21. Dosage du composant C9	40
6.22. Mesure du CH50	41
6.23. Dosage du facteur D	43
6.24. Dosage du facteur H	44
6.25. Dosage du facteur H (dosage fonctionnel)	46
6.26. Dosage des anticorps anti-facteur H	47
6.27. Dosage du facteur I	49
6.28. Dosage du composant MCP/CD46	50
6.29. Dosage de la properdine	51
6.30. Dosage du composant sC5b9	52
6.31. Dosage du complément total (voie classique, voie des lectines et voie alterne)	54
6.32. Tableau de synthèse des examens avec utilité médicale	55

6.1. Mesure de l'AH50

Inscription actuelle

Liste d'inscription : LC / Référence de l'acte : K025 / Volume déclaré en 2018 : 6 000 environ / technique actuellement précisée dans la LC : réaction d'hémolyse.

Littérature synthétique identifiée et son contenu

- *Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference, 2017* (Goodship *et al.*, *Kidney Int* 2017;91(3):539-51).
- 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.
- *Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management, 2020* : Brodzski *et al.*, *J Clin Immunol* 2020;40(4):576-91.

Contenu : ces références retiennent le dosage de l'AH50 dans le SHUa, la GNC3, les DIP et le suivi des patients traités par Eculizumab, comme faisant partie des examens à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel (atteint d'une de ces maladies).

Parties prenantes et leur point de vue

Parties prenantes ayant donné en fonction de leur domaine de compétence leur points de vue :

- Le laboratoire de biologie médicale de référence de l'HEGP
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Grenoble
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Lille
- Le Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH)
- Le Conseil national professionnel de dermatologie et vénéréologie
- Le Conseil national professionnel de biologie médicale

Position : accord pour les DIP. Pour les trois autres indications : position non consensuelle entre les parties prenantes dans un premier temps (questionnaire) puis, ensuite (audition) accord entre les laboratoires de référence sur l'inutilité de cet examen.

Technique de dosage

La technique de dosage actuellement indiquée dans la LC est l'hémolyse. D'après les parties prenantes, ce dosage peut aussi être réalisé par une technique d'immuno-analyse.

Conclusion de la HAS

La mesure de l'AH50 par une technique d'immuno-analyse ou hémolytique, est indiquée dans la prise en charge médicale standard des patients atteints de déficits immunitaires primitifs.

Avis favorable à l'inscription de cet acte sur la NABM, avec les précisions ci-dessus (indications et technique).

6.2. Dosage du facteur B

Inscription actuelle

Liste d'inscription : LC / Référence de l'acte : K038 / Volume déclaré en 2018 : 4 400 environ / technique actuellement non précisée dans la LC.

Littérature synthétique identifiée et son contenu

- *Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference, 2017* (Goodship *et al.*, *Kidney Int* 2017;91(3):539-51).
- 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.
- *Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management, 2020* : Brodzski *et al.*, *J Clin Immunol* 2020;40(4):576-91.

Contenu : ces références retiennent le dosage du facteur B dans les DIP (si AH50 < 10 %) comme faisant partie des examens à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel (atteint de cette maladie).

Parties prenantes et leur point de vue

Parties prenantes ayant donné en fonction de leur domaine de compétence leur point de vue :

- Le laboratoire de biologie médicale de référence de l'HEGP
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Grenoble
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Lille
- Le Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH)
- Le Conseil national professionnel de biologie médicale

Position : accord avec la littérature et ajout du SHUa et de la GNC3 en se basant sur les références suivantes :

- *Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference, 2017* (Goodship *et al.*, *Kidney Int* 2017;91(3):539-51).
- 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) : 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.
- 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.

Technique de dosage

Selon les parties prenantes, les techniques d'immuno-analyse sont celles qu'il convient d'utiliser pour ce dosage.

Conclusion de la HAS

Le dosage du facteur B par une technique d'immuno-analyse est indiqué dans la prise en charge médicale standard des patients atteints de syndrome hémolytique et urémique atypique, de glomérulonéphrite à dépôts de C3 ou de déficits immunitaires primitifs.

Avis favorable à l'inscription de cet acte sur la NABM, avec les précisions ci-dessus (indications et technique).

6.3. Dosage des anticorps anti-facteur B

Inscription actuelle

Liste d'inscription : non inscrit (ni sur la LC, ni sur le RIHN, ni sur la NABM).

Littérature synthétique identifiée et son contenu

Aucune littérature synthétique n'avait été identifiée concernant ce dosage dans la première étape de l'évaluation.

Parties prenantes et leur point de vue

Parties prenantes ayant donné en fonction de leur domaine de compétence leur point de vue :

- Le laboratoire de biologie médicale de référence de l'HEGP
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Grenoble
- Le Conseil national professionnel de biologie médicale

Position : acte à réaliser dans la prise en charge standard du patient habituel atteint de GNC3 sur la base des références suivantes :

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

Technique de dosage

Selon les parties prenantes, les techniques d'immuno-analyse sont celles qu'il convient d'utiliser pour ce dosage.

Conclusion de la HAS

Le dosage des anticorps anti-facteur B par une technique d'immuno-analyse est indiqué dans la prise en charge médicale standard des patients atteints de glomérulonéphrite à dépôts de C3.

Avis favorable à l'inscription de cet acte sur la NABM, avec les précisions ci-dessus (indication et technique).

6.4. Dosage du composant C1 inhibiteur

Inscription actuelle

Liste d'inscription : NABM / Référence de l'acte : 1810 / Volume déclaré en 2019 : 10 400 environ / technique actuellement précisée dans la NABM : immunoprécipitation.

Littérature synthétique identifiée et son contenu

- Diagnostic biologique des angioœdèmes bradykiniques : les recommandations du Centre de référence national des angioœdèmes, 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 : Bouillet *et al.*, Presse médicale, 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.
- *Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management*, 2020 : Brodzski *et al.*, J Clin Immunol 2020;40(4):576-91.

Contenu : ces références retiennent le dosage du composant C1-inhibiteur dans l'AB et les DIP (si déficit de plus d'un composant) comme faisant partie des examens à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel (atteint d'une de ces maladies).

Parties prenantes et leur point de vue

Parties prenantes ayant donné en fonction de leur domaine de compétence leur point de vue :

- Le laboratoire de biologie médicale de référence de l'HEGP
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Grenoble
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Lille
- Le Centre national de référence des angioœdèmes (CREAK)
- Le Conseil national professionnel d'allergologie
- Le Conseil national professionnel de dermatologie et vénéréologie
- Le Conseil national professionnel de biologie médicale

Position : accord avec la littérature concernant l'AB ; absence de positionnement des parties prenantes sur l'utilité de ce dosage dans la prise en charge standard du patient atteint de DIP, puis ensuite (audition) position consensuelle des trois LBMR sur l'inutilité de ce dosage dans cette indication.

Technique de dosage

La technique de dosage actuellement indiquée dans la NABM est l'immunoprécipitation. Selon les parties prenantes, cette technique est obsolète et les techniques de dosage habituellement utilisées aujourd'hui sont les techniques actuelles d'immuno-analyse.

Conclusion de la HAS

Le dosage du C1 inhibiteur par une technique d'immuno-analyse est indiqué dans la prise en charge médicale standard des patients atteints d'angioœdème bradykinique.

Avis favorable au maintien de cet acte sur la NABM, avec les précisions ci-dessus (indications et technique).

6.5. Dosage du composant C1 inhibiteur (dosage fonctionnel)

Inscription actuelle

Liste d'inscription : LC / Référence de l'acte : K032 / Volume déclaré en 2018 : 6 400 environ / technique actuellement non précisée dans la LC.

Littérature synthétique identifiée et son contenu

- Diagnostic biologique des angioœdèmes bradykiniques : les recommandations du Centre de référence national des angioœdèmes, 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 : Bouillet *et al.*, Presse médicale, 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.

Contenu : ces références retiennent le dosage du composant C1-inhibiteur dans l'AB comme faisant partie des examens à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel (atteint de cette maladie).

Parties prenantes et leur point de vue

Parties prenantes ayant donné en fonction de leur domaine de compétence leur point de vue :

- Le laboratoire de biologie médicale de référence de l'HEGP
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Grenoble
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Lille
- Le Centre national de référence des angioœdèmes (CREAK)
- Le Conseil national professionnel d'allergologie
- Le Conseil national professionnel de dermatologie et vénéréologie
- Le Conseil national professionnel de biologie médicale

Position : accord avec la littérature.

Technique de dosage

Selon les parties prenantes, la spectrophotométrie à 37°C est la technique qu'il convient d'utiliser pour ce dosage.

Conclusion de la HAS

Le dosage fonctionnel du C1 inhibiteur par spectrophotométrie à 37°C est indiqué dans la prise en charge médicale standard des patients atteints d'angioœdème bradykinique.

Avis favorable à l'inscription de cet acte sur la NABM, avec les précisions ci-dessus (indications et technique).

6.6. Dosage des anticorps anti-C1 inhibiteur

Inscription actuelle

Liste d'inscription : LC / Référence de l'acte : K199 / Volume déclaré en 2018 : 5 200³ environ / technique non précisée dans la LC⁴.

Littérature synthétique identifiée et son contenu

Références bibliographiques :

- Diagnostic biologique des angioœdèmes bradykiniques : les recommandations du Centre de référence national des angioœdèmes, 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 : Bouillet *et al.*, Presse médicale, 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.

Contenu : ces références retiennent le dosage des anticorps anti-C1 inhibiteur dans l'AB comme faisant partie des examens à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel (atteint de cette maladie).

Parties prenantes et leur point de vue

Parties prenantes ayant donné en fonction de leur domaine de compétence leur point de vue :

- Le laboratoire de biologie médicale de référence de l'HEGP
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Grenoble
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Lille
- Le Centre national de référence des angioœdèmes (CREAK)
- Le Conseil national professionnel d'allergologie
- Le Conseil national professionnel de dermatologie et vénéréologie
- Le Conseil national professionnel de biologie médicale

Position : accord avec la littérature.

Technique de dosage

Selon les parties prenantes, les techniques d'immuno-analyse sont celles qu'il convient d'utiliser pour ce dosage.

Conclusion de la HAS

Le dosage des anticorps anti-C1-inhibiteur par une technique d'immuno-analyse, est indiqué dans la prise en charge médicale standard des patients atteints d'angioœdème bradykinique.

³ Volume d'activité comprenant le dosage des anticorps anti-facteur H, anti-C1q et anti-C1 inhibiteur.

⁴ Le dosage des anticorps anti-C1 inhibiteur apparaît aussi dans un autre libellé de la LC, celui dont le code est K135 qui précise la technique (Immunoblot) ; ce libellé est traité ci-dessous (fiche 7.13).

Avis favorable à l'inscription de cet acte sur la NABM, avec les précisions ci-dessus (indication et technique).

6.7. Dosage du composant C1q

Inscription actuelle

Liste d'inscription : LC / Référence de l'acte : K194 / Volume déclaré en 2018 : 19 600⁵ environ / technique actuellement non précisée dans la LC.

Littérature synthétique identifiée et son contenu

- Revue générale et cohorte française identifiées : *Diagnosis and management of leukocytoclastic vasculitis*, 2021 (Fracicelli *et al.*, Intern Emerg Med 2021;16:831-41).
- *French nationwide study, French Vasculitis Study Group*, 2015 (Jachiet *et al.*, Arthritis Rheumatol 2015;67(2):527-34).
- *Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management*, 2020 : Brodzski *et al.*, J Clin Immunol 2020;40(4):576-91.

Contenu : ces références retiennent le dosage du composant C1q dans la VH, l'AB et les DIP (si CH50 bas), comme faisant partie des examens à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel (atteint de cette maladie).

Parties prenantes et leur point de vue

Parties prenantes ayant donné en fonction de leur domaine de compétence leur point de vue :

- Le laboratoire de biologie médicale de référence de l'HEGP
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Grenoble
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Lille
- Le Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH)
- Le Centre national de référence des angiœdèmes (CREAK)
- Le Conseil national professionnel d'allergologie
- Le Conseil national professionnel de dermatologie et vénéréologie
- Le Conseil national professionnel de biologie médicale

Position : accord avec la littérature et ajout du LED sur la base des références suivantes :

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

Technique de dosage

Selon les parties prenantes les techniques d'immuno-analyse sont celles recommandées pour ce dosage.

⁵ Volume d'activité comprenant le dosage des composants : C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp et properdine.

Conclusion de la HAS

Le dosage du composant C1q par une technique d'immuno-analyse est indiqué dans la prise en charge médicale standard des patients atteints de vascularite hypocomplémentémique, d'angioœdème bradykinique, de lupus érythémateux disséminé ou de déficits immunitaires primitifs.

Avis favorable à l'inscription de cet acte sur la NABM, avec les précisions ci-dessus (indications et technique).

6.8. Dosage des anticorps anti-C1q

Inscription actuelle

Liste d'inscription : LC / Référence de l'acte : K199 / Volume déclaré en 2018 : 5 200⁶ environ / technique actuellement non précisée dans la LC.

Littérature synthétique identifiée et son contenu

- *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*, 2015 : 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.
- Revue générale et cohorte française identifiées : *Diagnosis and management of leukocytoclastic vasculitis*, 2021 (Fraticelli *et al.*, *Intern Emerg Med* 2021;16:831-41).
- *French nationwide study, French Vasculitis Study Group*, 2015 (Jachiet *et al.*, *Arthritis Rheumatol* 2015;67(2):527-34).

Contenu : ces références retiennent le dosage des anticorps anti-C1q dans la VH, comme faisant partie des examens à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel (atteint de cette maladie).

Parties prenantes et leur point de vue

Parties prenantes ayant donné en fonction de leur domaine de compétence leur point de vue :

- Le laboratoire de biologie médicale de référence de l'HEGP
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Grenoble
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Lille
- Le Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH)
- Le Conseil national professionnel de dermatologie et vénéréologie
- Le Conseil national professionnel de biologie médicale

Position : accord avec la littérature et ajout du LED sur la base des références suivantes :

- Orbai AM *et al.*, *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.
- 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

⁶ Volume d'activité comprenant le dosage des anticorps anti-facteur H, anti-C1q et anti-C1 inhibiteur.

Technique de dosage

Selon les parties prenantes, les techniques d'immuno-analyse sont celles qu'il convient d'utiliser pour ce dosage.

Conclusion de la HAS

Le dosage des anticorps anti-C1q par une technique d'immuno-analyse est indiqué dans la prise en charge médicale standard des patients atteints de vascularite hypocomplémentémique ou de lupus érythémateux disséminé.

Avis favorable à l'inscription de cet acte sur la NABM, avec les précisions ci-dessus (indications et technique).

6.9. Dosage du composant C1r

Inscription actuelle

Liste d'inscription : LC / Référence de l'acte : K196 / Volume déclaré en 2018 : 4 500⁷ environ.

Littérature synthétique identifiée et son contenu

- *Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management, 2020* : Brodzski *et al.*, J Clin Immunol 2020;40(4):576-91.

Contenu : cette référence retient le dosage du composant C1r dans les DIP (si CH50 bas) comme faisant partie des examens à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel (atteint de cette maladie).

Parties prenantes et leur point de vue

Parties prenantes ayant donné en fonction de leur domaine de compétence leur point de vue :

- Le laboratoire de biologie médicale de référence de l'HEGP
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Grenoble
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Lille
- Le Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH)
- Le Conseil national professionnel de biologie médicale

Position : dans un premier temps (questionnaire), désaccord sur un niveau de preuve scientifique suffisant, mais ensuite (audition des laboratoires de référence), accord sur l'utilité de ce dosage dans les DIP.

Technique de dosage

Selon les parties prenantes, les techniques d'immuno-analyse sont celles qu'il convient d'utiliser pour ce dosage.

Conclusion de la HAS

Le dosage du composant C1r par une technique d'immuno-analyse est indiqué dans la prise en charge médicale standard des patients atteints de déficits immunitaires primitifs.

Avis favorable à l'inscription de cet acte sur la NABM, avec les précisions ci-dessus (indications et technique).

⁷ Volume d'activité comprenant le dosage des composants : C1r, C1s, C2 et MBL.

6.10. Dosage du composant C1s

Inscription actuelle

Liste d'inscription : LC / Référence de l'acte : K196 / Volume déclaré en 2018 : 4 500⁸ environ.

Littérature synthétique identifiée et son contenu

- *Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management*, 2020 : Brodzski *et al.*, J Clin Immunol 2020;40(4):576-91.

Contenu : cette référence retient le dosage du composant C1s dans les DIP (si CH50 bas) comme faisant partie des examens à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel (atteint de cette maladie).

Parties prenantes et leur point de vue

Parties prenantes ayant donné en fonction de leur domaine de compétence leur point de vue :

- Le laboratoire de biologie médicale de référence de l'HEGP
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Grenoble
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Lille
- Le Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH)
- Le Conseil national professionnel de biologie médicale

Position : dans un premier temps (questionnaire), désaccord sur un niveau de preuve scientifique suffisant, mais ensuite (audition avec les laboratoires de référence), accord sur l'utilité de ce dosage dans les DIP.

Technique de dosage

Selon les parties prenantes, les techniques d'immuno-analyse sont celles qu'il convient d'utiliser pour ce dosage.

Conclusion de la HAS

Le dosage du composant C1s par une technique d'immuno-analyse est indiqué dans la prise en charge médicale standard des patients atteints de déficits immunitaires primitifs.

Avis favorable à l'inscription de cet acte sur la NABM, avec les précisions ci-dessus (indications et technique).

⁸ Volume d'activité comprenant le dosage des composants : C1r, C1s, C2 et MBL.

6.11. Dosage du composant C2

Inscription actuelle

Liste d'inscription : LC / Référence de l'acte : K196 / Volume déclaré en 2018 : 4 500⁹ environ.

Littérature synthétique identifiée et son contenu

- *Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management*, 2020 : Brodzski *et al.*, J Clin Immunol 2020;40(4):576-91.
- 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).

Contenu : ces références retiennent soit le dosage du composant C2 dans les DIP (si CH50 et voie des lectines bas) ou le LED comme faisant partie des examens à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel (atteint de ces maladies).

Parties prenantes et leur point de vue

Parties prenantes ayant donné en fonction de leur domaine de compétence leur point de vue :

- Le laboratoire de biologie médicale de référence de l'HEGP
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Grenoble
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Lille
- Le Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH)
- Le Conseil national professionnel de biologie médicale

Position : dans un premier temps (questionnaire), désaccord sur un niveau de preuve scientifique suffisant, mais ensuite (audition avec les laboratoires de référence), accord sur l'utilité de ce dosage dans les DIP et le lupus.

Technique de dosage

Selon les parties prenantes, les techniques d'immuno-analyse sont celles qu'il convient d'utiliser pour ce dosage.

Conclusion de la HAS

Le dosage du composant C2 par une technique d'immuno-analyse est indiqué dans la prise en charge médicale standard des patients atteints de déficits immunitaires primitifs et de lupus érythémateux disséminé.

Avis favorable à l'inscription de cet acte sur la NABM, avec les précisions ci-dessus (indications et technique).

⁹ Volume d'activité comprenant le dosage des composants : C1r, C1s, C2 et MBL.

6.12. Dosage du composant C3

Inscription actuelle

Liste d'inscription : NABM / Référence de l'acte : 1811 / Volume déclaré en 2019 : 111 000 environ / technique actuellement précisée dans la NABM : immunoprécipitation.

Littérature synthétique identifiée et son contenu

- *Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference, 2017* (Goodship et al., *Kidney Int* 2017;91(3):539-51).
- 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.
- *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, 2015 :* 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.
- Revue générale et cohorte française identifiées : *Diagnosis and management of leukocytoclastic vasculitis, 2021* (Fraticeilli et al., *Intern Emerg Med* 2021;16:831-41).
- *French nationwide study, French Vasculitis Study Group, 2015* (Jachiet et al., *Arthritis Rheumatol* 2015;67(2):527-34).
- Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) : Cryoglobulinémies. Centre de Référence des Maladies Auto-Immunes systémiques rares d'Ile de France. Filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares (FAI²R), juin 2021.
- *Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management, 2020 :* Brodzski et al., *J Clin Immunol* 2020;40(4):576-91.

Contenu : ces références retiennent le dosage du composant C3 dans le SHUa, la GNC3, le LED, la VH, la CG et les DIP (lorsque plusieurs voies du complément sont diminuées), comme faisant partie des examens à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel (atteint d'une de ces maladies).

Parties prenantes et leur point de vue

Parties prenantes ayant donné en fonction de leur domaine de compétence leur point de vue :

- Le laboratoire de biologie médicale de référence de l'HEGP
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Grenoble
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Lille
- Le conseil national professionnel de dermatologie et vénéréologie
- Le Conseil national professionnel de biologie médicale

- Le Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH)

Position : accord avec la littérature. Lors de leur audition, les LBMR ont précisé que ce dosage fait partie des dosages de première ligne pour explorer le complément quand est suspecté un déficit ou une dérégulation de celui-ci.

Technique de dosage

La technique de dosage actuellement indiquée dans la NABM est l'immunoprécipitation. D'après les parties prenantes, cette technique est obsolète et la technique actuelle habituellement utilisée est la néphélobimétrie.

Conclusion de la HAS

Le dosage du composant C3 par néphélobimétrie est indiqué dans la prise en charge médicale standard des patients pour lesquels une exploration du système du complément s'avère nécessaire.

Avis favorable au maintien de cet acte sur la NABM, avec les précisions ci-dessus (indications et technique).

6.13. Dosage des anticorps anti-C3b

Inscription actuelle

Liste d'inscription : non inscrit.

Littérature synthétique identifiée et son contenu

Aucune littérature synthétique n'avait été identifiée concernant ce dosage dans la première étape de l'évaluation.

Parties prenantes et leur point de vue

Parties prenantes ayant donné en fonction de leur domaine de compétence leur point de vue :

- Le laboratoire de biologie médicale de référence de l'HEGP
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Grenoble
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Lille
- Le Conseil national professionnel de dermatologie et vénéréologie
- Le Conseil national professionnel de biologie médicale

Position : acte à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de GNC3¹⁰ sur la base des références suivantes :

- 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.

Technique de dosage

Selon les parties prenantes, les techniques d'immuno-analyse sont celles qu'il convient d'utiliser pour ce dosage.

Conclusion de la HAS

Le dosage des anticorps anti-C3b par une technique d'immuno-analyse, est indiqué dans la prise en charge médicale standard des patients atteints de glomérulonéphrite à dépôts de C3.

Avis favorable à l'inscription de cet acte sur la NABM, avec les précisions ci-dessus (indications et technique).

¹⁰ Le lupus érythémateux disséminé également proposé par les parties prenantes, n'a pas été retenu en raison de la faiblesse de la référence bibliographique apportée et de l'absence de la recherche des anticorps anti-C3b parmi les composants devant être recherchés d'après le PNDS lupus.

6.14. Dosage du composant C3nef

Inscription actuelle

Liste d'inscription : LC / Référence de l'acte : K026 / Volume déclaré en 2018 : 800 environ / technique actuellement précisée dans la LC : technique hémolytique.

Littérature synthétique identifiée et son contenu

- *Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference, 2017* (Goodship et al., *Kidney Int* 2017;91(3):539-51).
- *Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management, 2020* : Brodzski et al., *J Clin Immunol* 2020;40(4):576-91.

Contenu : ces références retiennent le dosage du composant C3nef dans les DIP (si déficit de plus d'un composant), comme faisant partie des examens à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel (atteint d'une de ces maladies).

Parties prenantes et leur point de vue

Parties prenantes ayant donné en fonction de leur domaine de compétence leur points de vue :

- Le laboratoire de biologie médicale de référence de l'HEGP
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Grenoble
- Le Conseil national professionnel de biologie médicale

Position : accord avec la littérature concernant les DIP, et ajout en première intention de ce dosage dans la GNC3 en se basant sur les références suivantes :

- Smith RJH et al., *C3 glomerulopathy -understanding a rare complement-driven renal disease*. *Nat Rev Nephrol*. 2019 Mar;15(3):129-143.
- Fakhouri F, LeQuintrec M, Frémeaux-Bacchi V. *Practical management of C3 glomerulopathy and Ig-mediated MPGN: facts and uncertainties*. *Kidney Int*. 2020 Nov;98(5):1135-1148.
- *Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference, 2017* (Goodship et al., *Kidney Int* 2017;91(3):539-51).

Technique de dosage

La technique de dosage actuellement indiquée dans la LC est l'hémolyse. Selon les parties prenantes, la technique de dosage actuelle, habituellement utilisée est la néphélobimétrie.

Conclusion de la HAS

Le dosage du composant du C3nef par néphélobimétrie est indiqué dans la prise en charge médicale standard des patients atteints de glomérulonéphrite à dépôts de C3 ou de déficits immunitaires primitifs.

Avis favorable à l'inscription de cet acte sur la NABM, avec les précisions ci-dessus (indications et technique).

6.15. Dosage du composant C4

Inscription actuelle

Liste d'inscription : NABM / Référence de l'acte : 1812 / Volume déclaré en 2019 : 108 000 environ / technique actuellement précisée dans la NABM : immunoprécipitation.

Littérature synthétique identifiée et son contenu

- *Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference*, 2017 (Goodship *et al.*, *Kidney Int* 2017;91(3):539-51).
- Centres de référence des maladies rénales et des microangiopathies thrombotiques : protocole national de diagnostic et de soins du syndrome hémolytique et urémique, 2021.
- *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*, 2015 : 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.
- Revue générale et cohorte française identifiées : *Diagnosis and management of leukocytoclastic vasculitis*, 2021 (Fracicelli *et al.*, *Intern Emerg Med* 2021;16:831-41).
- *French nationwide study, French Vasculitis Study Group*, 2015 (Jachiet *et al.*, *Arthritis Rheumatol* 2015;67(2):527-34).
- Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) : Cryoglobulinémies. Centre de Référence des Maladies Auto-Immunes systémiques rares d'Ile de France. Filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares (FAI²R), juin 2021.
- *Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management*, 2020 : Brodzki *et al.*, *J Clin Immunol* 2020;40(4):576-91.

Contenu : ces références retiennent le dosage du composant C4 dans le SHUa, la GNC3, le LED, la VH, la CG et les DIP (lorsque le CH50 et la voie des lectines sont diminuées), comme faisant partie des examens à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel (atteint d'une de ces maladies).

Parties prenantes et leur point de vue

Parties prenantes ayant donné en fonction de leur domaine de compétence leur point de vue :

- Le laboratoire de biologie médicale de référence de l'HEGP
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Grenoble
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Lille
- Le Conseil national de professionnels de dermatologie et vénéréologie
- Le Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH)
- Le Conseil national professionnel de biologie médicale

Position : accord avec la littérature. Lors de leur audition, les LBMR ont précisé que ce dosage fait partie des dosages de première ligne pour explorer le complément quand est suspecté un déficit ou une dérégulation de celui-ci et ont fait part de l'intérêt d'inclure l'angioedème bradykinique acquis sur la base des références suivantes :

- Gobert D *et al.*, Angioedèmes par déficit acquis en C1-inhibiteur : recommandations du CREAK pour le diagnostic et la prise en charge [*Acquired angioedema due to C1-inhibitor deficiency: CREAK recommendations for diagnosis and treatment*]. *Rev Med Interne*. 2020 Dec;41(12):838-842. French. doi: 10.1016/j.revmed.2020.06.010. Epub 2020 Aug 2. PMID: 32753245.
- Polai Z, Balla Z, Varga L, Benedek S, Farkas H. *Long term follow-up of complement parameters to improve the management of acquired angioedema due to C1-inhibitor deficiency*. *Heliyon*. 2022 Nov 5;8(11):e11292. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e11292. PMID: 36387475; PMCID: PMC9647435.

Technique de dosage

La technique de dosage actuellement indiquée dans la NABM est l'immunoprécipitation. D'après les parties prenantes, cette technique est obsolète et la technique actuelle habituellement utilisée est la néphélobimétrie.

Conclusion de la HAS

Le dosage du composant C4 par néphélobimétrie, est indiqué dans la prise en charge médicale standard des patients nécessitant une exploration du système du complément.

Avis favorable au maintien de cet acte sur la NABM, avec les précisions ci-dessus (indications et technique).

6.16. Dosage du composant C5

Inscription actuelle

Liste d'inscription : LC / Référence de l'acte : K194 / Volume déclaré en 2018 : 19 600¹¹ environ / technique actuellement non précisée dans la LC.

Littérature synthétique identifiée et son contenu

- *Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management, 2020* : Brodzski *et al.*, J Clin Immunol 2020;40(4):576-91.

Contenu : cette référence retient le dosage du composant C5 dans les DIP (si plusieurs voies diminuées) comme faisant partie des examens à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel (atteint de cette maladie).

Parties prenantes et leur point de vue

Parties prenantes ayant donné en fonction de leur domaine de compétence leur point de vue :

- Le laboratoire de biologie médicale de référence de l'HEGP
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Grenoble
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Lille
- Le Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH)
- Le Conseil national professionnel de biologie médicale

Position : accord avec la littérature.

Technique de dosage

Selon les parties prenantes, les techniques d'immuno-analyse sont celles qu'il convient d'utiliser pour ce dosage.

Conclusion de la HAS

Le dosage du complément C5 par une technique d'immuno-analyse est indiqué dans la prise en charge médicale standard des patients atteints de déficits immunitaires primitifs.

Avis favorable à l'inscription de cet acte sur la NABM, avec les précisions ci-dessus (indications et technique).

¹¹ Volume d'activité comprenant le dosage des composants : C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, et properdine.

6.17. Dosage des anticorps anti-C5nef

Inscription actuelle

Liste d'inscription : non inscrit (ni sur la LC, ni sur le RIHN, ni sur la NABM).

Littérature synthétique identifiée et son contenu

Aucune littérature synthétique n'avait été identifiée concernant ce dosage dans la première étape de l'évaluation.

Parties prenantes et leur point de vue

Parties prenantes ayant donné en fonction de leur domaine de compétence leur point de vue :

- Le laboratoire de biologie médicale de référence de l'HEGP
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Grenoble
- Le Conseil national professionnel de biologie médicale

Position : acte à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel atteint de GNC3 sur la base de la référence suivante :

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

Technique de dosage

Selon les parties prenantes, la technique de dosage actuelle habituellement utilisée est une technique hémolytique quantitative.

Conclusion de la HAS

Le dosage des anticorps anti-C5nef par une hémolyse quantitative, est indiqué dans la prise en charge médicale standard des patients atteints de glomérulonéphrite à dépôts de C3.

Avis favorable à l'inscription de cet acte sur la NABM, avec les précisions ci-dessus (indications et technique).

6.18. Dosage du composant C6

Inscription actuelle

Liste d'inscription : LC / Référence de l'acte : K194 / Volume déclaré en 2018 : 19 600¹² environ / technique actuellement non précisée dans la LC.

Littérature synthétique identifiée et son contenu

- *Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management, 2020* : Brodzski *et al.*, J Clin Immunol 2020;40(4):576-91.

Contenu : cette référence retient le dosage du composant C6 dans les DIP (si plusieurs voies diminuées) comme faisant partie des examens à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel (atteint de cette maladie).

Parties prenantes et leur point de vue

Parties prenantes ayant donné en fonction de leur domaine de compétence leur point de vue :

- Le laboratoire de biologie médicale de référence de l'HEGP
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Grenoble
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Lille
- Le Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH)
- Le Conseil national professionnel de biologie médicale

Position : accord avec la littérature.

Technique de dosage

Selon les parties prenantes, les techniques d'immuno-analyse sont celles qu'il convient d'utiliser pour ce dosage.

Conclusion de la HAS

Le dosage du complément C6 par une technique d'immuno-analyse est indiqué dans la prise en charge médicale standard des patients atteints de déficits immunitaires primitifs.

Avis favorable à l'inscription de cet acte sur la NABM, avec les précisions ci-dessus (indications et technique).

¹² Volume d'activité comprenant le dosage des composants : C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, et properdine.

6.19. Dosage du composant C7

Inscription actuelle

Liste d'inscription : LC / Référence de l'acte : K194 / Volume déclaré en 2018 : 19 600¹³ environ / technique actuellement non précisée dans la LC.

Littérature synthétique identifiée et son contenu

- *Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management*, 2020 : Brodzski *et al.*, J Clin Immunol 2020;40(4):576-91.

Contenu : cette référence retient le dosage du composant C7 dans les DIP (si plusieurs voies diminuées) comme faisant partie des examens à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel (atteint de cette maladie).

Parties prenantes et leur point de vue

Parties prenantes ayant donné en fonction de leur domaine de compétence leur point de vue :

- Le laboratoire de biologie médicale de référence de l'HEGP
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Grenoble
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Lille
- Le Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH)
- Le Conseil national professionnel de biologie médicale

Position : accord avec la littérature

Technique de dosage

Selon les parties prenantes, les techniques d'immuno-analyse sont celles qu'il convient d'utiliser pour ce dosage.

Conclusion de la HAS

Le dosage du complément C7 par une technique d'immuno-analyse est indiqué dans la prise en charge médicale standard des patients atteints de déficits immunitaires primitifs.

Avis favorable à l'inscription de cet acte sur la NABM, avec les précisions ci-dessus (indications et technique).

¹³ Volume d'activité comprenant le dosage des composants : C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, et properdine.

6.20. Dosage du composant C8

Inscription actuelle

Liste d'inscription : LC / Référence de l'acte : K194 / Volume déclaré en 2018 : 19 600¹⁴ environ / technique actuellement non précisée dans la LC.

Littérature synthétique identifiée et son contenu

- *Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management, 2020* : Brodzski *et al.*, J Clin Immunol 2020;40(4):576-91.

Contenu : cette référence retient le dosage du composant C8 dans les DIP (si plusieurs voies diminuées) comme faisant partie des examens à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel (atteint de cette maladie).

Parties prenantes et leur point de vue

Parties prenantes ayant donné en fonction de leur domaine de compétence leur point de vue :

- Le laboratoire de biologie médicale de référence de l'HEGP
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Grenoble
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Lille
- Le Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH)
- Le Conseil national professionnel de biologie médicale

Position : accord avec la littérature.

Technique de dosage

Selon les parties prenantes, les techniques d'immuno-analyse sont celles qu'il convient d'utiliser pour ce dosage.

Conclusion de la HAS

Le dosage du complément C8 par une technique d'immuno-analyse est indiqué dans la prise en charge médicale standard des patients atteints de déficits immunitaires primitifs.

Avis favorable à l'inscription de cet acte sur la NABM, avec les précisions ci-dessus (indications et technique).

¹⁴ Volume d'activité comprenant le dosage des composants : C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, et properdine.

6.21. Dosage du composant C9

Inscription actuelle

Liste d'inscription : LC / Référence de l'acte : K194 / Volume déclaré en 2018 : 19 600¹⁵ environ / technique actuellement non précisée dans la LC.

Littérature synthétique identifiée et son contenu

- *Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management, 2020* : Brodzski *et al.*, J Clin Immunol 2020;40(4):576-91.

Contenu : cette référence retient le dosage du composant C9 dans les DIP (si plusieurs voies diminuées) comme faisant partie des examens à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel (atteint de cette maladie).

Parties prenantes et leur point de vue

Parties prenantes ayant donné en fonction de leur domaine de compétence leur point de vue :

- Le laboratoire de biologie médicale de référence de l'HEGP
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Grenoble
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Lille
- Le Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH)
- Le Conseil national professionnel de biologie médicale

Position : accord avec la littérature.

Technique de dosage

Selon les parties prenantes, les techniques d'immuno-analyse sont celles qu'il convient d'utiliser pour ce dosage.

Conclusion de la HAS

Le dosage du complément C9 par une technique d'immuno-analyse est indiqué dans la prise en charge médicale standard des patients atteints de déficits immunitaires primitifs.

Avis favorable à l'inscription de cet acte sur la NABM, avec les précisions ci-dessus (indications et technique).

¹⁵ Volume d'activité comprenant le dosage des composants : C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, et properdine.

6.22. Mesure du CH50

Inscription actuelle

Liste d'inscription : NABM / Référence de l'acte : 0316 / Volume déclaré en 2019 : 89 000 environ / technique actuellement précisée dans la NABM : réaction d'hémolyse.

Littérature synthétique identifiée et son contenu

- *Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference, 2017* (Goodship *et al.*, *Kidney Int* 2017;91(3):539-51).
- Centres de référence des maladies rénales et des microangiopathies thrombotiques : protocole national de diagnostic et de soins du syndrome hémolytique et urémique, 2021.
- Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) : Cryoglobulinémies. Centre de Référence des Maladies Auto-Immunes systémiques rares d'Ile de France. Filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares (FAI²R), juin 2021.
- *Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management, 2020* : Brodzki *et al.*, *J Clin Immunol* 2020;40(4):576-91.

Contenu : ces références retiennent le dosage du CH50 dans le SHUa, la GNC3, la CG, les DIP et le suivi des patients traités par Eculizumab, comme faisant partie des examens à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel (atteint d'une de ces maladies).

Parties prenantes et leur point de vue

Parties prenantes ayant donné en fonction de leur domaine de compétence leur point de vue :

- Le laboratoire de biologie médicale de référence de l'HEGP
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Grenoble
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Lille
- Le Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH)
- Le Conseil national professionnel de dermatologie et vénéréologie
- Le Conseil national professionnel de biologie médicale

Position : accord avec la littérature pour les maladies citées ci-dessus avec ajout du LED et de la VH sur la base des références suivantes :

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

- El Sissy C *et al.*, *Clinical and Genetic Spectrum of a Large Cohort With Total and Subtotal Complement Deficiencies*. *Front Immunol.* 2019 Aug 8;10:1936.
- Gu SL, Jorizzo JL. *Urticarial vasculitis*. *Int J Womens Dermatol.* 2021 Jan 29;7(3):290-297. doi: 10.1016/j.ijwd.2021.01.021. PMID: 34222586; PMCID: PMC8243153.
- Filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares (FAI²R) : <https://www.fai2r.org/les-pathologies-rares/x-autres-vascularites/vascularites-urticariennes-hypocomplementemiques/generalites/#anchor4>

Lors de leur audition, les LBMR ont précisé que cette mesure fait partie des examens de première ligne pour explorer le complément quand est suspecté un déficit ou une dérégulation de celui-ci.

Technique de dosage

La technique de dosage actuellement indiquée dans la NABM est l'hémolyse. D'après les parties prenantes, ce dosage peut aussi être réalisé par ELISA, ou lyse de liposomes.

Conclusion de la HAS

La mesure du CH50 par une technique d'immuno-analyse, liposomale ou d'hémolyse, est indiquée pour tout patient nécessitant une exploration de la voie classique du système complément.

Avis favorable au maintien de cet acte sur la NABM, avec les précisions ci-dessus (indications et technique).

6.23. Dosage du facteur D

Inscription actuelle

Liste d'inscription : non inscrit (ni sur la LC, ni sur le RIHN, ni sur la NABM).

Littérature synthétique identifiée et son contenu

Aucune littérature synthétique n'avait été identifiée concernant ce dosage dans la première étape de l'évaluation.

Parties prenantes et leur point de vue

Parties prenantes ayant donné en fonction de leur domaine de compétence leur point de vue :

- Le laboratoire de biologie médicale de référence de l'HEGP
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Grenoble
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Lille
- Le Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH)
- Le Conseil national professionnel de biologie médicale

Position : acte à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient atteint de DIP en se basant sur la référence suivante :

- Shih AR, Murali MR. *Laboratory tests for disorders of complement and complement regulatory proteins*. Am J Hematol. 2015 Dec;90(12):1180-6. doi: 10.1002/ajh.24209. PMID: 26437749.

Technique de dosage

Selon les parties prenantes, les techniques d'immuno-analyse sont celles qu'il convient d'utiliser pour ce dosage.

Conclusion de la HAS

Le dosage du facteur D par une technique d'immuno-analyse est indiqué dans la prise en charge médicale standard des patients atteints de déficits immunitaires primitifs.

Avis favorable à l'inscription de cet acte sur la NABM, avec les précisions ci-dessus (indications et technique).

6.24. Dosage du facteur H

Inscription actuelle

Liste d'inscription : LC / Référence de l'acte : K194 / Volume déclaré en 2018 : 19 600¹⁶ environ / technique actuellement non précisée dans la LC.

Littérature synthétique identifiée et son contenu

- *Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference, 2017* (Goodship *et al.*, *Kidney Int* 2017;91(3):539-51).
- Centres de référence des maladies rénales et des microangiopathies thrombotiques : protocole national de diagnostic et de soins du syndrome hémolytique et urémique, 2021.
- *Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management, 2020* : Brodzski *et al.*, *J Clin Immunol* 2020;40(4):576-91.
- 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.

Contenu : ces références retiennent le dosage du facteur H dans le SHUa, la GNC3 et les DIP (si AH50 bas et si déficit de plus d'un composant), comme faisant partie des examens à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel (atteint d'une de ces maladies).

Parties prenantes et leur point de vue

Parties prenantes ayant donné en fonction de leur domaine de compétence leur point de vue :

- Le laboratoire de biologie médicale de référence de l'HEGP
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Grenoble
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Lille
- Le Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH)
- Le Conseil national professionnel de biologie médicale

Position : accord avec la littérature.

Technique de dosage

Selon les parties prenantes, les techniques d'immuno-analyse sont celles qu'il convient d'utiliser pour ce dosage.

¹⁶ Volume d'activité comprenant le dosage des composants : C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, et properdine.

Conclusion de la HAS

Le dosage du facteur H par une technique d'immuno-analyse est indiqué dans la prise en charge médicale standard des patients atteints de syndrome hémolytique et urémique atypique, de glomérulonéphrite à dépôts de C3, ou de déficits immunitaires primitifs.

Avis favorable à l'inscription de cet acte sur la NABM, avec les précisions ci-dessus (indications et technique).

6.25. Dosage du facteur H (dosage fonctionnel)

Inscription actuelle

Liste d'inscription : LC / Référence de l'acte : K035 / Volume déclaré en 2018 : 200 environ / technique actuellement non précisée dans la LC.

Littérature synthétique et son contenu

Aucune littérature synthétique n'avait été identifiée concernant ce dosage, dans la première étape de l'évaluation.

Parties prenantes et leur point de vue

Parties prenantes ayant donné en fonction de leur domaine de compétence leur point de vue :

- Le laboratoire de biologie médicale de référence de l'HEGP
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Grenoble
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Lille
- Le Conseil national professionnel de biologie médicale

Position : acte à réaliser dans le SHUa pour certains patients (prise en charge médicale exceptionnelle), sur la base des références suivantes :

- *Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference, 2017* (Goodship *et al.*, *Kidney Int* 2017;91(3):539-51).
- Centres de référence des maladies rénales et des microangiopathies thrombotiques : protocole national de diagnostic et de soins du syndrome hémolytique et urémique, 2021.

Technique de dosage

Selon les parties prenantes, la technique du dosage fonctionnel du Facteur H, actuelle habituellement utilisée est la technique hémolytique.

Conclusion de la HAS

Le dosage fonctionnel du facteur H par technique hémolytique est indiqué dans la prise en charge médicale pour certains patients atteints de syndrome hémolytique et urémique atypique.

Avis favorable à l'inscription de cet acte sur la NABM, avec les précisions ci-dessus (indications et technique).

6.26. Dosage des anticorps anti-facteur H

Inscription actuelle

Liste d'inscription : LC / Référence de l'acte : K199 / Volume déclaré en 2018 : 5 200¹⁷ environ / technique actuellement non précisée dans la LC.

Littérature synthétique identifiée et son contenu

- *Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference, 2017* (Goodship *et al.*, *Kidney Int* 2017;91(3):539-51).
- Centres de référence des maladies rénales et des microangiopathies thrombotiques : protocole national de diagnostic et de soins du syndrome hémolytique et urémique, 2021.
- *Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management, 2020* : Brodzki *et al.*, *J Clin Immunol* 2020;40(4):576-91.

Contenu : ces références retiennent le dosage des anticorps anti-Facteur H dans le SHUa, la GNC3 et les DIP (si déficit de plus d'un composant), comme faisant partie des examens à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel (atteint d'une de ces maladies).

Parties prenantes et leur point de vue

Parties prenantes ayant donné en fonction de leur domaine de compétence leur point de vue :

- Le laboratoire de biologie médicale de référence de l'HEGP
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Grenoble
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Lille
- Le Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH)
- Le Conseil national professionnel de biologie médicale

Position : accord avec la littérature pour SHUa et GNC3. Absence de positionnement des parties prenantes sur l'utilité de ce dosage dans la prise en charge standard du patient atteint de DIP, puis ensuite (audition) position consensuelle des trois LBMR sur l'inutilité de ce dosage dans cette indication.

Technique de dosage

Selon les parties prenantes, les techniques d'immuno-analyse sont celles qu'il convient d'utiliser pour ce dosage.

Conclusion de la HAS

Le dosage des anticorps anti-facteur H par une technique d'immuno-analyse est indiqué dans la prise en charge médicale standard des patients atteints de syndrome hémolytique et urémique atypique ou glomérulonéphrite à dépôts de C3.

¹⁷ Volume d'activité comprenant le dosage des anticorps anti-facteur H, anti-C1q et anti-C1 inhibiteur.

Avis favorable à l'inscription de cet acte sur la NABM, avec les précisions ci-dessus (indications et technique).

6.27. Dosage du facteur I

Inscription actuelle

Liste d'inscription : LC / Référence de l'acte : K194 / Volume déclaré en 2018 : 19 600¹⁸ environ / technique actuellement non précisée dans la LC.

Littérature synthétique identifiée et son contenu

- *Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference, 2017* (Goodship *et al.*, *Kidney Int* 2017;91(3):539-51).
- Centres de référence des maladies rénales et des microangiopathies thrombotiques : protocole national de diagnostic et de soins du syndrome hémolytique et urémique, 2021.
- *Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management, 2020* : Brodzki *et al.*, *J Clin Immunol* 2020;40(4):576-91.

Contenu : ces références retiennent le dosage du facteur I dans le SHUa, la GNC3 et les DIP (si AH50 bas et si déficit de plus d'un composant), comme faisant partie des examens à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel (atteint d'une de ces maladies).

Parties prenantes et leur point de vue

Parties prenantes ayant donné en fonction de leur domaine de compétence leur point de vue :

- Le laboratoire de biologie médicale de référence de l'HEGP
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Grenoble
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Lille
- Le Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH)
- Le Conseil national professionnel de biologie médicale

Position : accord avec la littérature.

Technique de dosage

Selon les parties prenantes, les techniques d'immuno-analyse sont celles qu'il convient d'utiliser pour ce dosage.

Conclusion de la HAS

Le dosage du facteur I par une technique d'immuno-analyse est indiqué dans la prise en charge médicale standard des patients atteints de syndrome hémolytique et urémique atypique, de glomérulonéphrite à dépôts de C3 ou de déficits immunitaires primitifs.

Avis favorable à l'inscription de cet acte sur la NABM, avec les précisions ci-dessus (indications et technique).

¹⁸ Volume d'activité comprenant le dosage des composants : C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, et properdine.

6.28. Dosage du composant MCP/CD46

Inscription actuelle

Liste d'inscription : non inscrit.

Littérature synthétique identifiée et son contenu

- *Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference, 2017* (Goodship *et al.*, *Kidney Int* 2017;91(3):539-51).
- Centres de référence des maladies rénales et des microangiopathies thrombotiques : protocole national de diagnostic et de soins du syndrome hémolytique et urémique, 2021.

Contenu : ces références retiennent le dosage du MCP/CD46 dans le SHUa, comme faisant partie des examens à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel (atteint de cette maladie).

Parties prenantes et leur point de vue

Parties prenantes ayant donné en fonction de leur domaine de compétence leur points de vue :

- Le laboratoire de biologie médicale de référence de l'HEGP
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Grenoble
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Lille
- Le Conseil national professionnel de biologie médicale

Position : accord avec la littérature.

Technique de dosage

Selon les parties prenantes, la technique de dosage actuelle habituellement utilisée est la cytométrie en flux.

Conclusion de la HAS

Le dosage du composant MCP/CD46 par cytométrie en flux, est indiqué dans la prise en charge médicale standard des patients atteints de syndrome hémolytique et urémique atypique.

Avis favorable à l'inscription de cet acte sur la NABM, avec les précisions ci-dessus (indications et technique).

6.29. Dosage de la properdine

Inscription actuelle

Liste d'inscription : LC / Référence de l'acte : K194 / Volume déclaré en 2018 : 19 600¹⁹ environ / technique actuellement non précisée dans la LC.

Littérature synthétique identifiée et son contenu

- *Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management*, 2020 : Brodzski *et al.*, J Clin Immunol 2020;40(4):576-91.

Contenu : cette référence retient le dosage de la properdine dans les DIP comme faisant partie des examens à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel (atteint de cette maladie) en cas de AH50 bas.

Parties prenantes et leur point de vue

Parties prenantes ayant donné en fonction de leur domaine de compétence leur point de vue :

- Le laboratoire de biologie médicale de référence de l'HEGP ;
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Grenoble ;
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Lille ;
- Le Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH) ;
- Le Conseil national professionnel de biologie médicale.

Position : accord avec la littérature

Technique de dosage

Selon les parties prenantes, les techniques d'immuno-analyse sont celles qu'il convient d'utiliser pour ce dosage.

Conclusion de la HAS

Le dosage de la properdine par une technique d'immuno-analyse est indiqué dans la prise en charge médicale standard des patients atteints de déficits immunitaires primitifs.

Avis favorable à l'inscription de cet acte sur la NABM, avec les précisions ci-dessus (indication et technique).

¹⁹ Volume d'activité comprenant le dosage des composants : C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, et properdine.

6.30. Dosage du composant sC5b9

Inscription actuelle

Liste d'inscription : RIHN / Référence de l'acte : K197 / Volume déclaré en 2018 : 1 500²⁰ environ / technique actuellement non précisée dans le RIHN.

Littérature synthétique identifiée et son contenu

- *Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management*, 2020 : Brodzski *et al.*, J Clin Immunol 2020;40(4):576-91.

Contenu : cette référence retient le dosage du composant sC5b9 dans les DIP comme faisant partie des examens à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel (atteint de cette maladie).

Parties prenantes et leur point de vue

Parties prenantes ayant donné en fonction de leur domaine de compétence, leur point de vue :

- Le laboratoire de biologie médicale de référence de l'HEGP
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Grenoble
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Lille
- Le Conseil national professionnel de biologie médicale

Position : Absence de positionnement des parties prenantes sur l'utilité de ce dosage dans la prise en charge standard du patient atteint de DIP, puis ensuite (audition) position consensuelle des trois LBMR sur l'inutilité de ce dosage dans cette indication. Ajout du SHUa et GNC3 en se basant sur les références suivantes :

- *Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference*, 2017 (Goodship *et al.*, Kidney Int 2017;91(3):539-51).
- 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.
- Marinozzi MC *et al.*, *C5 nephritic factors drive the biological phenotype of C3 glomerulopathies*. Kidney Int. 2017 Nov;92(5):1232-1241.

Technique de dosage

Selon les parties prenantes, les techniques d'immuno-analyse sont celles qu'il convient d'utiliser pour ce dosage.

Conclusion de la HAS

Le dosage du composant sc5b9 par une technique d'immuno-analyse est indiqué dans la prise en charge médicale standard des patients atteints de syndrome hémolytique et urémique atypique ou de glomérulonéphrite à dépôt de C3.

²⁰ Volume d'activité comprenant le dosage des composants : C5a, C3a, sC5b9 et Bb.

Avis favorable à l'inscription de cet acte sur la NABM, avec les précisions ci-dessus (indications et technique).

6.31. Dosage du complément total (voie classique, voie des lectines et voie alterne)

Inscription actuelle

Liste d'inscription : LC / Référence de l'acte : K198 / Volume déclaré en 2018 : 23 300 environ / technique actuellement précisée dans la LC : dosage par technique non hémolytique.

Littérature synthétique identifiée et son contenu

Aucune littérature synthétique n'avait été identifiée concernant spécifiquement ce dosage sous cette appellation dans la première étape de l'évaluation.

Parties prenantes et leur point de vue

Parties prenantes ayant donné en fonction de leur domaine de compétence leur point de vue (lors de l'audition des trois LBMR) :

- Le laboratoire de biologie médicale de référence de l'HEGP
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Grenoble
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Lille

Position : Lors de leur audition, les LBMR ont précisé que ce dosage pour la voie classique et la voie alterne fait partie des examens de première ligne pour explorer le complément quand est suspecté un déficit ou une dérégulation de celui-ci. Il permet en effet une mesure du CH50 et de l'AH50 *via* une technique non hémolytique. Le dosage de la voie des lectines quant à lui ne présente pas d'utilité clinique (voir chapitre 7.11).

Technique de dosage

La technique de dosage actuellement indiquée dans la LC est l'ELISA. D'après les parties prenantes, ce dosage peut aussi être réalisé par lyse de liposomes (uniquement pour l'exploration de la voie classique).

Conclusion de la HAS

Le dosage du complément total par une technique d'immuno-analyse (ou technique liposomale pour l'exploration de la voie classique) est indiqué dans la prise en charge médicale standard des patients pour lesquels une exploration de la voie classique ou de la voie alterne du système du complément s'avère nécessaire.

Avis favorable à l'inscription de cet acte sur la NABM, avec les précisions ci-dessus (indications et technique).

6.32. Tableau de synthèse des examens avec utilité médicale

Au total, sur la base du travail ainsi effectué, il a pu être conclu que 31 dosages présentent une utilité clinique dans les situations suivantes :

Acte / Indication clinique	SHUa	GNC3	SOLIRIS	LED	VH	CG	AB	DIP
Mesure de l'AH50								X
Dosage du facteur B	X	X						X
Dosage des Ac anti-facteur B		X						
Dosage du C1 inhibiteur							X	
Dosage du C1 inhibiteur (dosage fonctionnel)							X	
Dosage des Ac anti-C1 inhibiteur							X	
Dosage du C1q				X	X		X	X
Dosage des Ac anti-C1q				X	X			
Dosage du C1r								X
Dosage du C1s								X
Dosage du C2				X				X
Dosage du C3	X	X	X	X	X	X	X	X
Dosage des Ac anti-C3b		X		X				
Dosage du C3nef		X						X
Dosage du C4	X	X	X	X	X	X	X	X
Dosage du C5								X
Dosage des Ac anti-C5nef		X						X
Dosage du C6								X

Acte / Indication clinique	SHUa	GNC3	SOLIRIS	LED	VH	CG	AB	DIP
Dosage du C7								X
Dosage du C8								X
Dosage du C9								X
Mesure du CH50	X	X	X	X	X	X	X	X
Dosage du facteur D								X
Dosage du facteur H	X	X						X
Dosage du facteur H (dosage fonctionnel)	X							X
Dosage des Ac anti-facteur H	X	X						
Dosage du facteur I	X	X						X
Dosage du MCP/CD46	X							
Dosage de la properdine								X
Dosage du sC5b9	X	X						
Dosage du complément total	X	X	X	X	X	X	X	X

7. Synthèse des données recueillies et avis de la HAS concernant les examens dont l'utilité médicale n'a pas pu être été démontrée dans les indications examinées

7.1. Dosage du composant Bb	58
7.2. Immunoblot anti-C1 inhibiteur ²⁴	59
7.3. Dosage du composant C2 (dosage fonctionnel)	60
7.4. Dosage du composant C3a	61
7.5. Dosage du composant C4 (dosage fonctionnel)	62
7.6. Phénotypage du composant C4	63
7.7. Dosage du composant C4Bp	64
7.8. Dosage du composant C5a	65
7.9. Recherche des déficits d'interaction du facteur H aux surfaces	66
7.10. Dosage du facteur I (dosage fonctionnel)	67
7.11. Dosage de la voie des lectines	68
7.12. Dosage du <i>Mannan Binding Lectin</i> (MBL)	69
7.13. Dosage du <i>Mannan Binding Lectin</i> (MBL) (dosage fonctionnel)	70

7.1. Dosage du composant Bb

Inscription actuelle

Liste d'inscription : RIHN / Référence de l'acte : K197 / Volume déclaré en 2018 : 1 500²¹ environ.

Littérature synthétique identifiée et son contenu

- *Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management*, 2020 : Brodzski *et al.*, J Clin Immunol 2020;40(4):576-91.

Contenu : cette référence retient le dosage du composant Bb dans les DIP (si aucun déficit en marqueurs d'activation) comme faisant partie des examens à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel (atteint d'un de ces déficits).

Parties prenantes et leur point de vue

Parties prenantes ayant donné en fonction de leur domaine de compétence leur point de vue :

- Le laboratoire de biologie médicale de référence de l'HEGP
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Grenoble
- Le Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH)
- Le Conseil national professionnel de biologie médicale

Position : désaccord sur un niveau de preuve scientifique suffisant (questionnaire), puis ensuite (audition) accord entre les laboratoires de référence sur l'inutilité de cet examen dans les DIP.

Conclusion de la HAS

À ce stade, il est estimé qu'il n'y a pas d'utilité médicale identifiée du dosage du composant Bb dans les déficits immunitaires primitifs, ni dans les autres maladies étudiées dans ce rapport.

Avis défavorable à l'inscription de cet acte sur la NABM.

²¹ Volume d'activité comprenant le dosage des composants : C5a, C3a, sC5b9 et Bb.

7.2. Immunoblot anti-C1 inhibiteur²⁴

Inscription actuelle

Liste d'inscription : LC / Référence de l'acte : K135 / Volume déclaré en 2018 : 100 environ.

Littérature synthétique identifiée et son contenu

Le dosage par immunoblot de ce composant n'a été identifié dans aucune référence.

Parties prenantes et leur point de vue

Parties prenantes ayant donné en fonction de leur domaine de compétence leur point de vue :

- Le laboratoire de biologie médicale de référence de l'HEGP
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Grenoble
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Lille
- Le Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH)
- Le Centre national de référence des angioœdèmes (CREAK)
- Le Conseil national professionnel d'allergologie
- Le Conseil national professionnel de dermatologie et vénéréologie
- Le Conseil national professionnel de biologie médicale

Position : accord sur un niveau de preuve scientifique insuffisant.

Conclusion de la HAS

Ni la recherche bibliographique, ni les parties prenantes n'ont permis d'identifier une utilité médicale au dosage par immunoblot anti-C1 inhibiteur dans aucune des maladies étudiées.

Avis défavorable à l'inscription de cet acte sur la NABM.

²⁴ Voir la fiche 6.8 pour le dosage du CI inhibiteur par d'autres techniques

7.3. Dosage du composant C2 (dosage fonctionnel)

Inscription actuelle

Liste d'inscription : LC / Référence de l'acte : K033 / Volume déclaré en 2018 : 250 environ.

Littérature synthétique identifiée et son contenu

Le dosage fonctionnel de ce composant n'a été identifié dans aucune référence.

Parties prenantes et leur point de vue

Parties prenantes ayant donné en fonction de leur domaine de compétence leur point de vue :

- Le laboratoire de biologie médicale de référence de l'HEGP
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Grenoble
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Lille
- Le conseil national professionnel de dermatologie et vénéréologie
- Le Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH)
- Le Conseil national professionnel de biologie médicale

Position : accord sur un niveau de preuve scientifique insuffisant.

Conclusion de la HAS

Ni la recherche bibliographique, ni les parties prenantes n'ont permis d'identifier une utilité médicale au dosage fonctionnel du composant C2 dans aucune des maladies étudiées.

Avis défavorable à l'inscription de cet acte sur la NABM.

7.4. Dosage du composant C3a

Inscription actuelle

Liste d'inscription : RIHN / Référence de l'acte : K197 / Volume déclaré en 2018 : 1 500²² environ.

Littérature synthétique identifiée et son contenu

- *Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management*, 2020 : Brodzski *et al.*, J Clin Immunol 2020;40(4):576-91.

Contenu : cette référence retient le dosage du composant C3a dans les DIP (si aucun déficit en marqueurs d'activation) comme faisant partie des examens à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel (atteint d'un de ces déficits).

Parties prenantes et leur point de vue

Parties prenantes ayant donné en fonction de leur domaine de compétence leur point de vue :

- Le laboratoire de biologie médicale de référence de l'HEGP
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Grenoble
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Lille
- Le Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH)
- Le Conseil national professionnel de biologie médicale

Position : désaccord sur un niveau de preuve scientifique suffisant (questionnaire), puis ensuite (audition) accord entre les laboratoires de référence sur l'inutilité de cet examen dans les DIP.

Conclusion de la HAS

À ce stade, il est estimé qu'il n'y a pas d'utilité médicale identifiée du dosage du composant C3a dans les déficits immunitaires primitifs, ni dans les autres maladies étudiées dans ce rapport.

Avis défavorable à l'inscription de cet acte sur la NABM.

²² Volume d'activité comprenant le dosage des composants : C5a, C3a, sC5b9 et Bb.

7.5. Dosage du composant C4 (dosage fonctionnel)

Inscription actuelle

Liste d'inscription : LC / Référence de l'acte : K034 / Volume déclaré en 2018 : 200 environ.

Littérature synthétique identifiée et son contenu

Le dosage fonctionnel de ce composant n'a été identifié dans aucune référence.

Parties prenantes et leur point de vue

Parties prenantes ayant donné en fonction de leur domaine de compétence leur point de vue :

- Le laboratoire de biologie médicale de référence de l'HEGP
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Grenoble
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Lille
- Le conseil national professionnel de dermatologie et vénéréologie
- Le Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH)
- Le Conseil national professionnel de biologie médicale

Position : accord sur un niveau de preuve scientifique insuffisant.

Conclusion de la HAS

Ni la recherche bibliographique, ni les parties prenantes n'ont permis d'identifier une utilité médicale au dosage fonctionnel du composant C4 dans aucune des maladies étudiées.

Avis défavorable à l'inscription de cet acte sur la NABM.

7.6. Phénotypage du composant C4

Inscription actuelle

Liste d'inscription : LC / Référence de l'acte : K044 / Volume déclaré en 2018 : 10 environ.

Littérature synthétique identifiée et son contenu

Le phénotypage de ce composant n'a été identifié dans aucune référence.

Parties prenantes et leur point de vue

Parties prenantes ayant donné en fonction de leur domaine de compétence leur point de vue :

- Le laboratoire de biologie médicale de référence de l'HEGP
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Grenoble
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Lille
- Le conseil national professionnel de dermatologie et vénéréologie
- Le Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH)
- Le Conseil national professionnel de biologie médicale

Position : accord sur un niveau de preuve scientifique insuffisant.

Conclusion de la HAS

Ni la recherche bibliographique, ni les parties prenantes n'ont permis d'identifier une utilité médicale au phénotypage du composant C4 dans aucune des maladies étudiées.

Avis défavorable à l'inscription de cet acte sur la NABM.

7.7. Dosage du composant C4Bp

Inscription actuelle

Liste d'inscription : LC / Référence de l'acte : K194 / Volume déclaré en 2018 : 19 600²³ environ.

Littérature synthétique identifiée et son contenu

Le dosage fonctionnel de ce composant n'a été identifié dans aucune référence.

Parties prenantes et leur point de vue

Parties prenantes ayant donné en fonction de leur domaine de compétence leur point de vue :

- Le laboratoire de biologie médicale de référence de l'HEGP
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Grenoble
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Lille
- Le Conseil national professionnel de biologie médicale

Position : accord sur un niveau de preuve scientifique insuffisant.

Conclusion de la HAS

Ni la recherche bibliographique, ni les parties prenantes n'ont permis d'identifier une utilité médicale au dosage du composant C4Bp dans aucune des maladies étudiées.

Avis défavorable à l'inscription de cet acte sur la NABM.

²³ Volume d'activité comprenant le dosage des composants : C1q, C5, C6, C7, C8, C9, Facteur H, Facteur I, C4Bp, et properdine.

7.8. Dosage du composant C5a

Inscription actuelle

Liste d'inscription : RIHN / Référence de l'acte : K197 / Volume déclaré en 2018 : 1 500²⁴ environ.

Littérature synthétique identifiée et son contenu

- *Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management*, 2020 : Brodzski *et al.*, J Clin Immunol 2020;40(4):576-91.

Contenu : cette référence retient le dosage du composant C5a dans les DIP (si aucun déficit en marqueurs d'activation) comme faisant partie des examens à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel (atteint d'un de ces déficits).

Parties prenantes et leur point de vue

Parties prenantes ayant donné en fonction de leur domaine de compétence leur point de vue :

- Le laboratoire de biologie médicale de référence de l'HEGP
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Grenoble
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Lille
- Le Conseil national professionnel de biologie médicale

Position : dans un premier temps (questionnaire), désaccord sur un niveau de preuve scientifique suffisant pour les DIP, puis ensuite (audition) accord entre les laboratoires de référence sur l'inutilité de cet examen dans les DIP.

Conclusion de la HAS

À ce stade, il est estimé qu'il n'y a pas d'utilité médicale identifiée du dosage du composant C5a dans les déficits immunitaires primitifs, ni dans les autres maladies étudiées dans ce rapport.

Avis défavorable à l'inscription de cet acte sur la NABM.

²⁴ Volume d'activité comprenant le dosage des composants : C5a, C3a, sC5b9 et Bb.

7.9. Recherche des déficits d'interaction du facteur H aux surfaces

Inscription actuelle

Liste d'inscription : LC / Référence de l'acte : K156 / Volume déclaré en 2018 : 2.

Littérature synthétique identifiée et son contenu

La recherche de ce déficit n'a été identifiée dans aucune référence.

Parties prenantes et leur point de vue

Parties prenantes ayant donné en fonction de leur domaine de compétence leur point de vue :

- Le laboratoire de biologie médicale de référence de l'HEGP
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Grenoble
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Lille
- Le Conseil national professionnel d'allergologie
- Le Conseil national professionnel de dermatologie et vénéréologie
- Le Conseil national professionnel de biologie médicale

Position : accord sur un niveau de preuve scientifique insuffisant.

Conclusion de la HAS

Ni la recherche bibliographique, ni les parties prenantes n'ont permis d'identifier une utilité médicale à la recherche des déficits d'interaction du facteur H aux surfaces dans aucune des maladies étudiées.

Avis défavorable à l'inscription de cet acte sur la NABM.

7.10. Dosage du facteur I (dosage fonctionnel)

Inscription actuelle

Liste d'inscription : LC / Référence de l'acte : K036 / Volume déclaré en 2018 : 100 environ.

Littérature synthétique identifiée et son contenu

Le dosage fonctionnel de ce composant n'a été identifié dans aucune référence.

Parties prenantes et leur point de vue

Parties prenantes ayant donné en fonction de leur domaine de compétence leur point de vue :

- Le laboratoire de biologie médicale de référence de l'HEGP
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Grenoble
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Lille
- Le Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH)
- Le Conseil national professionnel de biologie médicale

Position : accord sur un niveau de preuve scientifique insuffisant.

Conclusion de la HAS

Ni la recherche bibliographique, ni les parties prenantes n'ont permis d'identifier une utilité médicale au dosage fonctionnel du facteur I dans aucune des maladies étudiées.

Avis défavorable à l'inscription de cet acte sur la NABM.

7.11. Dosage de la voie des lectines

Inscription actuelle

Liste d'inscription : RIHN / Référence de l'acte : K198 / Volume déclaré en 2018 : 24 00025 environ.

Littérature synthétique identifiée et son contenu

- *Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management*, 2020 : Brodzski *et al.*, J Clin Immunol 2020;40(4):576-91.

Contenu : cette référence retient le dosage de la voie des lectines dans les DIP comme faisant partie des examens à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel (atteint d'un de ces déficits).

Parties prenantes et leur point de vue

Parties prenantes ayant donné en fonction de leur domaine de compétence leur point de vue :

- Le laboratoire de biologie médicale de référence de l'HEGP
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Grenoble
- Le Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH)
- Le Conseil national professionnel de biologie médicale

Position : dans un premier temps (questionnaire), désaccord sur un niveau de preuve scientifique suffisant pour les DIP, puis ensuite (audition) accord entre les laboratoires de référence sur l'inutilité de cet examen dans les DIP.

Conclusion de la HAS

À ce stade, il est estimé qu'il n'y a pas d'utilité médicale identifiée du dosage de la voie des lectines dans les déficits immunitaires primitifs, ni dans les autres maladies étudiées dans ce rapport.

Avis défavorable à l'inscription de cet acte sur la NABM.

²⁵ Volume d'activité comprenant le dosage du complément total, voie classique, voie des lectines.

7.12. Dosage du *Mannan Binding Lectin* (MBL)

Inscription actuelle

Liste d'inscription : LC / Référence de l'acte : K196 / Volume déclaré en 2018 : 4 500²⁶ environ.

Littérature synthétique identifiée et son contenu

- *Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management*, 2020 : Brodzski *et al.*, J Clin Immunol 2020;40(4):576-91.

Contenu : cette référence retient le dosage du MBL dans les DIP (si voie des lectines basse) comme faisant partie des examens à réaliser dans la prise en charge médicale standard du patient habituel (atteint d'un de ces déficits).

Parties prenantes et leur point de vue

Parties prenantes ayant donné en fonction de leur domaine de compétence leur point de vue :

- Le laboratoire de biologie médicale de référence de l'HEGP
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Grenoble
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Lille
- Le Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH)
- Le Conseil national professionnel de biologie médicale

Position : désaccord sur un niveau de preuve scientifique suffisant (questionnaire), puis ensuite (audition) accord entre les laboratoires de référence sur l'inutilité de cet examen dans les DIP.

Conclusion de la HAS

À ce stade, il est estimé qu'il n'y a pas d'utilité médicale identifiée du dosage du MBL dans les déficits immunitaires primitifs, ni dans les autres maladies étudiées dans ce rapport.

Avis défavorable à l'inscription de cet acte sur la NABM.

²⁶ Volume d'activité comprenant le dosage des composants : C1r, C1s, C2 et MBL.

7.13. Dosage du *Mannan Binding Lectin* (MBL) (dosage fonctionnel)

Inscription actuelle

Liste d'inscription : LC / Référence de l'acte : K137 / Volume déclaré en 2018 : 20 environ.

Littérature synthétique identifiée et son contenu

Le dosage fonctionnel de ce composant n'a été identifié dans aucune référence.

Parties prenantes et leur point de vue

Parties prenantes ayant donné en fonction de leur domaine de compétence leur point de vue :

- Le laboratoire de biologie médicale de référence de l'HEGP
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Grenoble
- Le laboratoire de biologie médicale de référence de Lille
- Le Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH)
- Le Conseil national professionnel de biologie médicale

Position : accord sur un niveau de preuve scientifique insuffisant.

Conclusion de la HAS

Ni la recherche bibliographique, ni les parties prenantes n'ont permis d'identifier une utilité médicale au dosage fonctionnel du *Mannan Binding Lectin* (MBL) dans aucune des maladies étudiées.

Avis défavorable à l'inscription de cet acte sur la NABM.

Abréviations et acronymes

AB	Angioœdème bradykinique
CEREDIH	Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires
CG	Cryoglobulinémie
CNP	Conseil national professionnel
CREAK	Centre national de référence des angioœdèmes
DIP	Déficits immunitaires primitifs
DGOS	Direction générale de l'Offre de soins
HAS	Haute Autorité de santé
HEGP	Hôpital européen Georges Pompidou
GNC3	Glomérulonéphrite à dépôts de C3
HAS	Haute Autorité de santé
LBMR	Laboratoire de biologie médicale de référence
LC	Liste complémentaire
LED	Lupus érythémateux disséminé
MBL	Dosage du <i>Mannan Binding Lectin</i>
NABM	Nomenclature des actes de biologie médicale
ORKiD	<i>Orphan kidney diseases</i>
RIHN	Référentiel des actes innovants hors nomenclature
SHUa	Syndrome hémolytique et urémique atypique
UNCAM	Union nationale des caisses d'assurance maladie
VH	Vascularite hypocomplémentémique

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

