

AVIS

Dosage du complément sC5b–9

(Référence–2017.01.012R)

Transmission au ministre : 20 avril 2018

Publication officielle : 19 juin 2018

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

DOSAGE DU COMPLÉMENT SC5B–9 (RÉFÉRENCE–2017.01.012R)

Avis de réévaluation

1 INFORMATION GÉNÉRALE

1.1 Demandeur : CHU Sainte-Justine

1.2 Date de transmission de l'avis au ministre : 20 avril 2018

1.3 Date de publication de l'avis : 19 juin 2018

Mise en garde

Le présent avis est fondé sur l'information fournie par les personnes responsables de l'analyse dans les laboratoires concernés ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire selon les données disponibles au moment de l'évaluation de l'analyse par l'INESSS.

Conflit d'intérêts

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

Lecture externe et accompagnement scientifique

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

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

- D^r Paul Isenring, interniste et néphrologue, CHU de Québec - Université Laval;
- D^r Guillaume Bollée, néphrologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal.

Le D^r Guillaume Bollée a déclaré une collaboration de recherche avec le centre demandeur sur un projet qui vise à étudier l'activation du complément chez les patients avec glomérulonéphrite. Il a aussi déclaré avoir participé à des activités de consultation par la compagnie Alexion Pharmaceuticals.

Avis de réévaluation

Le présent document est une réévaluation de l'avis transmis au ministre le 3 août 2017. L'avis initial suggérait un refus d'introduction en raison du manque de données publiées. De plus, les organisations d'intérêt consultées lors de l'évaluation ne recommandaient pas l'utilisation de cette analyse.

2 RÉSUMÉ

La microangiopathie thrombotique (MAT) est une maladie qui se caractérise par une anémie hémolytique, une thrombopénie périphérique et une insuffisance d'organe (dont souvent une insuffisance rénale). Le syndrome hémolytique urémique atypique (SHUa) est une forme de MAT dont l'incidence est estimée à environ 2 par million en Amérique du Nord. Certaines MAT, incluant le SHUa, et la glomérulopathie à C3 (GC3) ont été associées à un dérèglement de la voie alterne d'activation du complément. Le dosage du sC5b-9 proposé pourrait servir à préciser le diagnostic de MAT complément-dépendant.

Les études suggèrent que le niveau de sC5b-9 est augmenté chez les patients en phase aiguë d'un SHUa et se normalise en période de rémission. Une élévation de la concentration du sC5b-9 est également observée chez des patients souffrant d'une MAT associée à la greffe de cellules souches hématopoïétiques ou à l'hypertension sévère et chez des patients présentant une glomérulonéphrite à C3. Deux études repérées dans la littérature ont montré que les patients avec un SHUa secondaire à une autre condition et un titre élevé en sC5b-9 au diagnostic présentaient un risque augmenté de mortalité.

Des données ont montré que la concentration en sC5b-9 était significativement réduite chez des patients atteints d'un SHUa ou d'une GC3 suivant un traitement à l'éculizumab. Cependant, un niveau élevé de sC5b-9 était observé chez certains patients avec un SHUa et avec une GC3 malgré un traitement à l'éculizumab. Une étude a montré que, chez les patients ayant développé une MAT suivant une greffe de cellules souches hématopoïétiques, plus le niveau en sC5b-9 au début du traitement à l'éculizumab était élevé, plus le temps de normalisation du sC5b-9 et le temps de réponse clinique étaient longs.

Le demandeur propose d'utiliser la trousse ELISA MicroVue^{MC} Complement SC5b-9 Plus EIA de la compagnie Quidel. Le demandeur a fourni des coefficients de variation intra-essai de 4 % et inter-essai de 6 % et de 3 % (pour les contrôles à basse concentration et à concentration élevée) comme données de validation.

L'ajout de l'analyse permettant le dosage du complément sC5b-9 par ELISA pourrait générer des coûts d'environ 46 350 \$ pour le total des trois premières années.

Selon le groupe du *Kidney Disease Improving Global Outcomes* [Goodship *et al.*, 2017], la clinique Mayo [Go *et al.*, 2016] et le groupe SHU International [Loirat *et al.*, 2016], il n'existe pas suffisamment de données permettant d'appuyer la fiabilité du dosage du sC5b-9 comme marqueur du SHUa et de la GC3. Les experts ne recommandent pas le dosage du sC5b-9 comme outil pour le suivi des patients traités à l'éculizumab. Parmi les objectifs thérapeutiques recommandés par le groupe KDIGO pour le suivi du traitement à l'éculizumab, on retrouve une activité du complément sérique CH50 réduite (< 10 % de la valeur normale), une activité hémolytique de la voie alterne du complément AH50 réduite (< 10 % de la valeur normale) et le dosage d'éculizumab (concentration de 50 à 100 µg/ml).

3 ANALYSE ET TECHNIQUE ÉVALUÉE

3.1 Nom et objectif de l'analyse

Le dosage du complexe terminal du complément soluble C5b-9 par ELISA (de l'anglais *enzyme-linked immunosorbent assay*) a pour but d'en déterminer la concentration dans un échantillon de plasma.

Dans le cadre de l'évaluation initiale, le demandeur avait souligné que l'analyse s'inscrivait dans une série de tests visant à identifier la cause d'un déficit acquis de régulation de l'activation du complément à l'origine d'un syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa). Selon le demandeur un résultat positif au test ELISA devait permettre de préciser le diagnostic du SHUa complément-dépendant et de justifier un traitement à l'écuzumab.

Dans sa demande de réévaluation, le demandeur précise que le dosage du complément sC5b-9 est un outil important dans l'élaboration d'un diagnostic large de microangiopathies thrombotiques (MAT) complément-dépendantes.

Le dosage du complément sC5b-9 sert à mettre en évidence une activation excessive du complément pour certaines MAT négatives pour la Shigatoxine avec une activité ADAMTS-13 normale (de l'anglais, *ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 13*) ce qui élimine un diagnostic de purpura thrombotique thrombocytopénique¹. Il est utilisé en combinaison avec d'autres tests pour déterminer la possibilité d'un SHUa devant une maladie rénale d'étiologie obscure (ex. avec une évidence de MAT en histologie sans consommation hématologique évidente)², néanmoins suggestive de cette maladie (ex. : LDH élevés, C3 anormal, etc.)^{15, 16}. L'ensemble du tableau biologique sert alors de guide pour déterminer l'utilité d'une biopsie rénale (un test plus invasif)¹⁶. Le dosage du sC5b-9 sert également à identifier les patients avec une glomérulonéphrite à C3 considérés pour un traitement à l'écuzumab parce qu'ils présentent des signes d'inflammation importante en biopsie et un niveau élevé de sC5b-9 circulant à l'évaluation initiale¹⁵.

3.2 Description de la méthode

La mesure de la concentration en sC5b-9 présent dans l'échantillon sanguin du patient sera réalisée par une méthode semi-automatique à l'aide de la trousse MicroVue^{MC} Complement SC5b-9 Plus EIA de la compagnie Quidel [2017]. Il s'agit d'un ELISA de type *sandwich* par lequel le sC5b-9 présent dans l'échantillon est lié par un anticorps monoclonal, dirigé contre l'anneau C9 du sC5b-9, préalablement fixé aux puits d'une microplaque. Un second anticorps couplé à la peroxydase spécifique aux antigènes du sC5b-9 est ajouté et se lie à son tour au complexe. Ces interactions sont mises en évidence par l'ajout d'un substrat de la peroxydase, le

¹ Information transmise par Dre Anne Laure Lapeyraque, spécialiste en néphrologie, CHU Sainte-Justine (6 février 2018).

² Information transmise par Dr Paul Isenring, spécialiste en médecine interne et néphrologie, CHU de Québec - Université Laval (6 février 2018).

tétraméthylbenzidine (TMB), qui cause une réaction colorimétrique. Suite à l'ajout d'une solution d'arrêt, l'absorbance est mesurée par spectrophotométrie à une longueur d'onde de 450 nm. Cette mesure est proportionnelle à la quantité de sC5b-9 présent dans l'échantillon et peut être déterminée à partir d'une courbe d'étalonnage établie à partir des standards fournis avec la trousse.

3.3 Modalité d'administration du test selon le demandeur

Les prélèvements sanguins sur citrate de sodium³ effectués dans un établissement du réseau ou hors Québec seront acheminés puis analysés au laboratoire d'hémostase du CHU Sainte-Justine.

Selon le demandeur, le niveau de sC5b-9 peut être mesuré au moment du diagnostic ou d'une récurrence de MAT.

Un délai de deux semaines est prévu par le demandeur pour cette analyse.

3.4 Société ou concepteur

Trousse commerciale ELISA MicroVue^{MC} Complement sC5b-9 Plus EIA de la compagnie Quidel.

3.5 Homologation

Cette analyse et les technologies utilisées n'ont fait l'objet d'aucune homologation auprès de Santé Canada ou de la FDA. La trousse a reçu la conformité européenne (CE).

3.6 Valeur pondérée : 111,00

4 CONTEXTE

4.1 Patients ciblés

Les patients ciblés par l'analyse sont ceux qui présentent des manifestations cliniques de MAT et une activité ADAMTS-13 supérieure à 10 %. Les MAT regroupent des maladies d'étiologies variées mais présentant des manifestations cliniques similaires qui sont une anémie hémolytique et une thrombocytopénie [Go *et al.*, 2016].

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

4.2 Description de la maladie visée

4.2.1 Le syndrome hémolytique et urémique (SHU)

Le syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa) est un type de MAT caractérisé par une anémie hémolytique, une thrombocytopénie et une insuffisance rénale [Caprioli *et al.*, 2006]. On distingue le SHUa de la forme typique de SHU chez les enfants, une forme qui est causée par une infection avec certaines souches d'*Escherichia coli* produisant la Shigatoxine (STEC-HUS, de l'anglais *Shiga-toxin Escherichia coli associated hemolytic uremic syndrome*) [Sellier-Leclerc *et al.*, 2007]. Il s'agit d'une maladie rare, constituant 10 % des SHU [Soudabeh *et al.*, 2014] et dont l'incidence annuelle est estimée à environ 2 par million en Amérique du Nord [Constantinescu *et al.*, 2004]. Le SHUa peut survenir à tous les âges, de la période néonatale à l'âge adulte. Chez les enfants, 70 % ont un premier épisode de la maladie avant l'âge de deux ans [Sellier-Leclerc *et al.*, 2007].

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

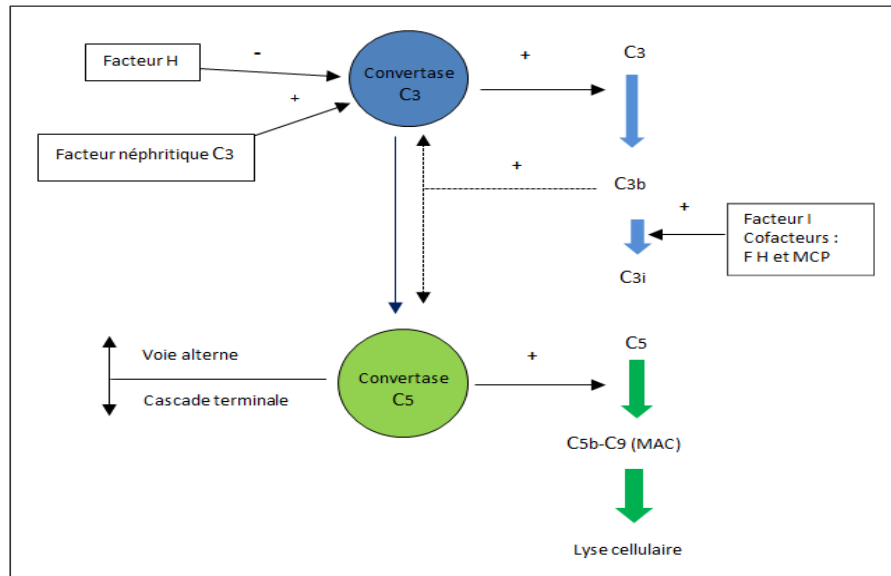


Figure 1 Voie alterne d'activation du complément

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

Source : figure adaptée de De Lorenzo et ses collaborateurs [2014].

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

Un défaut de régulation impliquant le complément a été rapporté pour le SHUa de même que pour le STEC-HUS. Une augmentation de la concentration du facteur Bb et du facteur soluble C5b-9 a été observée chez les patients atteints de STEC-HUS [Ferraris *et al.*, 2015; Thurman *et al.*, 2009]. De plus, des mutations dans des gènes associés au complément ou la présence d'autoanticorps du facteur H sont signalées chez 60 % à 70 % des patients souffrant d'un SHUa [Loirat *et al.*, 2016].

4.2.2 La glomérulopathie à dépôts de C3 (GC3)

Cette pathologie rénale, résultant d'une activation incontrôlée de la cascade du complément, mène au dépôt de la protéine C3 dans les glomérules rénaux. Ce dérèglement causé par des anomalies génétiques ou acquises, implique la C3 convertase de la voie alterne d'activation du complément. On distingue deux sous-types de GC3 : la maladie des dépôts denses (MDD) et la glomérulonéphrite à dépôts isolés de C3 (GNC3) qui sont identifiés selon leurs caractéristiques spécifiques au moyen d'une biopsie rénale. Il s'agit d'une maladie rare dont l'incidence annuelle est estimée à 1 par million [Goodship *et al.*, 2017].

Contrairement à la présentation aiguë du SHUa, chez la majorité des patients atteints de GNC3, la maladie est de nature chronique avec une activation constante de la voie alterne du complément résultant en une survie rénale à 10 ans d'environ 50 % [Servais *et al.*, 2012].

4.3 Nombre prévu d'analyses et de patients visés

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

4.4 Brève description de la situation actuelle

Jusqu'au moment de l'avis initial de l'analyse du dosage du sC5b-9, le centre demandeur offrait l'analyse à des fins de recherche. Au cours de l'année 2015, le demandeur a effectué 183 analyses dont environ 20 % des demandes provenaient de l'extérieur du Québec⁴.

Selon les experts consultés, le dosage du complément sC5b-9 interviendrait dans la prise de décision diagnostique et thérapeutique^{5,6}.

Le demandeur a fourni l'algorithme diagnostique de MAT du *Cincinnati Children's Hospital* (annexe A).

⁴ Information transmise par M. Arnaud Bonnefoy, spécialiste clinique en biologie médicale, CHU Sainte-Justine (16 juin 2017).

⁵ Information transmise par D^r Paul Isenring, spécialiste en médecine interne et néphrologie, CHU de Québec - Université Laval (6 février 2018).

⁶ Information transmise par D^{re} Anne Laure Lapeyraque, spécialiste en néphrologie, CHU Sainte-Justine (6 février 2018).

4.5 Données médico-administratives

La titration du sC5b-9 n'est pas inscrite dans le *Répertoire*. Entre 2013 et 2016, 21 analyses ont été envoyées hors Québec, dont :

- 6 au Cincinnati Children's Hospital Medical Center;
- 2 au National Jewish Health;
- 5 au University of Iowa Molecular Laboratory;
- 5 au Universitäts Klinikum Heidelberg;
- 3 à l'Institute for Immunology.

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

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

Source : données du Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS).

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

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

Source : données du Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS).

4.6 Brève description des avantages allégués de l'analyse proposée

Selon le demandeur, le dosage du sC5b-9 pourrait servir à :

- confirmer la présence d'une MAT complément-dépendante quand la Shigatoxine est négative, l'activité l'ADAMTS-13 > 10 % et quand le tableau clinique n'est pas typique;
- orienter les étapes diagnostiques subséquentes;
- préciser le diagnostic d'une MAT complément-dépendante qui pourrait bénéficier d'un traitement à l'éculizumab;
- confirmer la disparition de la MAT complément-dépendante.

4.7 Assurance qualité

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

5 DONNÉES PUBLIÉES

5.1 Valeur diagnostique

Lors de la première évaluation de l'analyse du dosage du complément sC5b-9, sept études rapportant des mesures de titres du complément soluble C5b-9 en relation avec des MAT avaient été repérées dans la littérature [Farkas *et al.*, 2017; Song *et al.*, 2017; Bu *et al.*, 2015; Volokhina *et al.*, 2015; Cataland *et al.*, 2014; Jodele *et al.*, 2014; Noris *et al.*, 2014].

Dans le cadre de cette réévaluation, quatre nouvelles études portant sur des maladies associées à une activation anormale du complément ont été retenues [Puissant-Lubrano *et al.*, 2017; Qi *et al.*, 2017; Timmermans *et al.*, 2016; Zhang *et al.*, 2014]. Les critères d'inclusions des différentes études sont présentés à l'annexe B.

5.1.1 Dosage du sC5b-9 dans le SHUa

Volokhina et ses collaborateurs [2015] ont analysé l'état d'activation de la voie alterne du complément chez les patients en phase aiguë d'un SHUa⁷ (n = 6) et en rémission pour plus d'un an (n = 11). La phase aiguë était définie par la présence d'une anémie hémolytique, une thrombopénie et une insuffisance rénale terminale. Un titre élevé du sC5b-9 a été constaté chez tous les patients en phase aiguë (7,79 UA⁸/ml ± 4,6 UA/ml) comparativement au groupe témoin⁹ (p < 0,0001). Aucune différence n'a été observée entre le titre chez les patients en rémission et celui du groupe témoin. Les auteurs ont conclu qu'une activation du complément

⁷ Patients âgés de 7 mois à 12 ans.

⁸ Unités arbitraires.

⁹ Sujets sains adultes.

peut être démontrée dans le sang des patients en phase aiguë, mais que les niveaux des marqueurs d'activation du complément se normalisent en période de rémission.

Song et ses collaborateurs [2017] ont évalué les paramètres cliniques et les composants du complément circulant chez une cohorte pédiatrique de 33 patients atteints du SHUa avec des anticorps anti-facteur H. Le niveau du sC5b-9 plasmatique était significativement plus élevé chez les patients que chez les témoins (876,55 ng/ml [EIQ : 550,24 à 1 326,52] contre à 267,16 ng/ml [EIQ : 139,50 à 448,06]; $p < 0,001$). Le niveau du sC5b-9 était significativement réduit en période de rémission comparativement au niveau en phase aiguë ($135,75 \text{ ng/ml} \pm 71,16 \text{ ng/ml}$ et $1 023,53 \text{ ng/ml} \pm 522,12 \text{ ng/ml}$; $p = 0,001$). En période de rémission, les auteurs ont observé un retour à la normale des niveaux plasmatiques de C3a, C5a et sC5b-9. Ils ont suggéré que les protéines du complément C3a, C5a et le sC5b-9 pourraient servir de marqueurs pronostics d'activité d'un SHUa et d'efficacité de traitement.

Cataland et ses collaborateurs [2014] ont analysé des biomarqueurs de l'activation terminale du complément dans le but d'identifier un marqueur diagnostique de SHUa qui permettrait de prédire une réponse à une inhibition du complément tôt dans le traitement. Ils ont également observé une augmentation du niveau du sC5b-9 chez tous les patients atteints d'un SHUa. Ils ont ensuite comparé le titre des 19 patients atteints d'un SHUa à celui d'une cohorte de 38 patients¹⁰ ayant reçu un diagnostic de PTT et ils ont noté qu'il était significativement plus élevé chez les patients souffrant du SHUa (tableau 3). Toutefois, dû au chevauchement des titres, les auteurs ont été incapables d'établir un seuil de sC5b-9 permettant de différencier les patients atteints d'un SHUa de ceux atteints de PTT. Les auteurs de cette étude n'ont pas comparé la concentration en sC5b-9 chez les patients en phase active et en rémission.

Tableau 3 Titre du sC5b-9 chez des patients atteints de SHUa et PTT en phase aiguë

DIAGNOSTIC (n)	TITRE (ng/ml)
SHUa (19)	1 098 (422 à 4 840)
PTT (38)	585 (210 à 1 924)
Valeur p	< 0,0001

Source : adapté de Cataland et ses collaborateurs [2014].

Abréviations : PTT : purpura thrombotique thrombocytopénique; SHUa : syndrome hémolytique et urémique.

* Valeurs normales de 33,9 ng/ml à 238,2 ng/ml.

Noris et ses collaborateurs [2014] ont analysé 44 patients ayant reçu un diagnostic de SHUa afin d'évaluer différentes méthodes d'analyses de l'activation du complément et d'identifier un biomarqueur pour le dosage de l'écilizumab. Le dosage du sC5b-9 a montré que 53 % (10/19) des patients en phase aiguë

¹⁰ Provenant d'une autre étude [Wu et al., 2013].

avaient un titre supérieur à la normale. De plus, le niveau de sC5b-9 demeurait élevé chez 64 % (23/36) des patients en rémission. Les auteurs ont également observé un niveau inchangé du sC5b-9 chez huit patients suivant un traitement à l'éculizumab. À la suite de ces observations, les auteurs ont conclu que le titre du sC5b-9 ne constitue pas un bon marqueur de l'activation du complément pour le SHUa.

5.1.2 Valeur clinique du dosage du sC5b-9 dans le SHUa

L'objectif de Bu et ses collaborateurs [2015] était de mesurer le niveau du sC5b-9 dans une cohorte de patients en phase active (n = 55) et inactive (n = 29) de SHUa afin d'expliquer les résultats divergents des études de Volokhina [2015], de Cataland [2014] et de Noris [2014]. Les critères d'inclusion de l'étude de Bu et ses collaborateurs [2015] étaient la présence d'une anémie hémolytique, une numération plaquettaire inférieure à 150 000/ μ l et une activité ADAMTS-13 supérieure à 10 % (annexe B). Les auteurs ont observé un niveau élevé du sC5b-9 chez 24 de 55 cas actifs et 3 de 29 cas inactifs (p = 0,003). Le titre moyen de sC5b-9 était de 289 ng/ml $\pm$ 120 ng/ml chez les patients en phase active de la maladie comparativement à 191 ng/ml $\pm$ 122 ng/ml en phase inactive (p < 0,001). Selon ces auteurs, un niveau augmenté de sC5b-9 est indicatif d'un SHUa actif, mais le résultat du dosage (valeur prédictive positive de 89 % et négative de 46 %) devrait être intégré au contexte clinique et à l'historique du patient.

Les auteurs ont souligné que les critères d'inclusion ou d'exclusion des études (numération plaquettaire, créatinine sérique et activité ADAMTS-13, annexe B), la méthode de prélèvement et de traitement des échantillons (préparation du plasma, temps d'entreposage, cycles de gel/dégel) et la méthode de dosage du sC5b-9 étaient probablement à l'origine de cette disparité entre les résultats. Selon ces auteurs, la valeur du sC5b-9 comme biomarqueur du SHUa actif demeure non résolue pour les cliniciens.

5.1.3 Dosage du sC5b-9 dans les microangiopathies thrombotiques secondaires

Valeur clinique du sC5b-9 dans les MAT secondaires aux greffes de cellules souches allogéniques

Jodele et ses collaborateurs [2014] ont analysé une cohorte prospective de patients ayant reçu une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) afin d'évaluer, entre autres, l'incidence de MAT dans ce groupe. Ils ont constaté qu'un plus grand nombre de patients démontrant une MAT avaient un titre élevé du sC5b-9 au diagnostic comparativement aux 20 greffés sans MAT analysés 30 jours après la greffe qui correspondait au temps médian pour le diagnostic de MAT (32 jours [EIQ : 17 à 43]). Par ailleurs, le titre du sC5b-9 chez les patients GCSH avec MAT était plus élevé (tableau 4).

Tableau 4 Niveau de sC5b-9 chez les patients ayant reçu une GCSH

sC5b-9	AVEC MAT	SANS MAT	VALEUR p
Proportion des patients avec un titre élevé* (n)	26/39 (67 %)	4/20 (20 %)	< 0,01
Titre médian (ng/ml)	332,9 (EIQ : 274,45 à 445,05)	201,4 (EIQ : 171,7 à 273,9)	0,03

Source : adapté de Jodele et ses collaborateurs [2014].

Abréviations : EIQ : écart interquartile; MAT : microangiopathie thrombotique

*Valeur normale entre 72 ng/ml et 244 ng/ml

Dans une étude de cohorte prospective, non présentée dans l'avis initial, Qi et ses collaborateurs [2017] ont comparé le niveau de marqueurs d'activation du complément chez 20 patients ayant développé une MAT suite à une GCSH à celui de 54 patients avec d'autres complications liées et la greffe (20 patients avec une réaction du greffon contre l'hôte de grade 3 ou 4, 20 patients avec une infection sévère et 14 patients avec une maladie veino-occlusive) et 20 patients sans complication.

Les échantillons de plasma ont été prélevés avant le conditionnement et à l'initiation des complications. Les échantillons ont été collectés 100 jours suivant la greffe chez les patients n'ayant pas développé de complication. Lorsque comparé au niveau mesuré avant le conditionnement (ou le niveau chez les patients sans complication), le niveau plasmatique de C3b, du sC5b-9 et le dosage du complément hémolytique CH50 était augmenté chez les patients avec une MAT-GSCH (tableau 5). Aucune augmentation significative de la concentration du sC5b-9 n'a été observée chez les patients ayant développé une complication autre que la MAT.

Tableau 5 Marqueurs d'activation du complément chez les patients ayant reçu une greffe allogénique de cellules souches avec ou sans MAT

Marqueur d'activation du complément	Avant MAT	Après MAT
sC5b-9 (ng/ml)	673 ± 150	1 058 ± 276*
C3b (ng/ml)	166 ± 98	455 ± 224*
CH50 (U/l)	61,8 ± 23,0	128,4 ± 37,3†

Source : adapté de Qi et ses collaborateurs [2017].

* p < 0,001

† p < 0,01

Selon Qi et ses collaborateurs [2017], ces résultats suggèrent notamment que le niveau de sC5b-9 plasmatique pourrait servir de marqueur de MAT associée à la transplantation suivant une greffe allogénique de cellules souches. De plus, un traitement contre le complément pourrait être bénéfique chez les patients avec une MAT-GSCH.

Dosage du sC5b-9 dans les microangiopathies thrombotiques secondaires d'étiologies variées

Farkas et ses collaborateurs [2017] se sont intéressés, entre autres, à l'activation du complexe terminal du complément et au pronostic des patients atteints d'une MAT secondaire à une autre condition médicale (cancer, maladie auto-immune, sepsie, greffe d'organe solide, opération à cœur ouvert). Suite à une analyse du complément, ils ont observé un titre plus élevé du sC5b-9 chez 76 % des patients atteints de MAT secondaires par rapport aux sujets sains ($p = 0,0004$). Cependant, 58 % des patients souffrant d'une maladie similaire au premier groupe¹¹ mais ne présentant pas la complication microangiopathique présentaient aussi des niveaux élevés de sC5b-9.

Ainsi, le niveau de sC5b-9 n'a pas permis de distinguer les patients souffrant d'une MAT secondaire à une maladie des patients du groupe contrôle pour ces maladies ($p = 0,37$).

Dosage du sC5b-9 dans la microangiopathie thrombotique associée à l'hypertension sévère

Le rôle du complément chez une cohorte prospective de neuf patients présentant une MAT attribuée à une hypertension sévère a été évalué par Timmermans et ses collaborateurs [2016]. Les caractéristiques cliniques et les données démographiques des patients inclus dans l'étude sont présentées en annexe (annexe C).

Un échantillon de plasma et de sérum de chacun des patients a été prélevé au moment de la biopsie rénale de confirmation de la MAT. Les essais fonctionnels hémolytiques du complément à partir du sérum des patients démontrent une activité normale de la voie classique (CH50 supérieure à 75 %) et de la voie alterne (AP50 supérieure à 40 %). Cependant, la concentration du sC5b-9 était élevée chez chacun des patients.

Parmi les neuf patients, huit ont progressé vers une insuffisance rénale malgré un traitement agressif de l'hypertension et une normalisation de la pression artérielle. Un traitement à l'éculizumab a été initié chez un patient qui était sous dialyse suite à l'identification d'une mutation au niveau du gène du facteur I du complément. Une résolution des fonctions rénales (taux de filtration glomérulaire de 38 ml/min) a été observée dans les 12 mois de traitement chez ce patient.

Timmermans et ses collaborateurs [2016] ont conclu que les patients présentant une MAT associée à l'hypertension sévère s'inscrivent dans le cadre des MAT médiées par le complément, tel qu'indiqué par un niveau élevé de sC5b-9 dans le plasma et le dépôt de C3c et de sC5b-9 au niveau de la surface des cellules endothéliales sur biopsies rénales.

¹¹ Des patients avec un cancer, une maladie auto-immune, une sepsie, une greffe d'organe solide ou ayant subi une opération à cœur ouvert.

5.1.4 Activation de la voie alterne du complément dans la glomérulopathie à C3 (GC3)

L'étude de cohorte rétrospective de Zhang et ses collaborateurs [2014] visait à valider l'implication d'un dérèglement du complément dans la glomérulopathie à dépôts de C3 et à déterminer si certaines anomalies de la voie d'activation du complément pourraient servir à définir la maladie.

Trente-quatre patients ont participé à cette étude. Dans cette cohorte, 17 patients ont reçu un diagnostic de glomérulonéphrite à C3 (GNC3) et 17 de la maladie à dépôts denses (MDD). Le groupe contrôle était formé de 100 individus sains. Un total de 19 biomarqueurs, incluant des marqueurs de la voie terminale du complément, ont été analysés. Parmi les anomalies de la voie terminale observées, on note une augmentation significative du sC5b-9 des patients avec une GNC3 comparativement à celui des contrôles (0,63 mg/l contre 0,14 mg/l; $p < 0,001$) (tableau 6).

Tableau 6 Niveau des composants de la voie terminale du complément dans la GNC3 et la MDD

COMPOSANTS DU COMPLÉMENT	CONTRÔLES	GNC3	MDD (EIQ)
C5	91 mg/l (76 – 102)	65 mg/l (54 – 79)*	70 mg/l (59 – 77)*
C5a	8,8 mg/l (4,3 – 9,9)	12,9 µg/l (7,9 – 16,9) [†]	9,6 µg/l (6,0 – 14,2)
C7	83 mg/l (73 – 93)	69 mg/l (55 – 78) [‡]	79 mg/l (65 -103)
sC5-9	0,14 mg/l (0,05 – 0,19)	0,63 mg/l (0,19 – 0,92) [*]	0,18 mg/l (0,13 – 0,18)

Source : adapté de Zhang et ses collaborateurs [2014].

Abréviations : EIQ : écart interquartile; GNC3 : glomérulonéphrite à C3; MDD : maladie à dépôts denses

* $p < 0,001$ avec le groupe contrôle

[†] $p < 0,05$ avec le groupe contrôle

[‡] $p < 0,01$ avec le groupe contrôle

^{||} $p < 0,05$ entre le groupe GNC3 et le groupe MDD

Selon Zhang et ses collaborateurs [2014], l'évaluation des composants de la voie du complément dans la GC3 aurait une valeur clinique puisque : 1) il n'y a pas de traitement spécifique efficace pour la GC3, 2) l'utilisation de l'éculizumab pourrait représenter un traitement utile dans le cas où le niveau de sC5b-9 est élevé, et 3) il existe plusieurs inhibiteurs du complément en développement qui pourraient éventuellement être bénéfiques pour le traitement de la GC3.

5.2 Valeur pronostique

Lors de l'évaluation initiale de l'analyse, deux études associant un mauvais pronostic à une MAT secondaire avec un titre élevé du sC5b-9 avaient été repérées dans la littérature [Farkas *et al.*, 2017; Jodele *et al.*, 2014]. Aucune autre étude n'a été ajoutée à cette section.

5.2.1 La concentration du sC5b-9 comme facteur associé à un risque accru de mortalité chez les patients ayant reçu un diagnostic de MAT secondaire

L'objectif de l'étude de Jodele et ses collaborateurs [2014] était d'identifier les facteurs associés à un risque plus élevé de mortalité chez les patients ayant reçu un diagnostic de MAT suite à une GCSH. Des 90 patients ayant reçu une greffe allogénique, 39 répondaient aux critères cliniques de MAT (annexe B). De ceux-ci, 18 (46,2 %) sont décédés dans l'année suivant la greffe comparativement à 5 de 51 (9,8 %) patients avec une GCSH sans MAT ($p < 0,01$). Les patients avec une MAT et GCSH présentaient un risque accru de décès à un an suivant la greffe ($43,6 \% \pm 8 \%$ contre $7,8 \% \pm 3,8 \%$; $p < 0,0001$).

Des 39 patients avec une MAT, 28 avaient une concentration élevée en sC5b-9. Dans ce groupe, 17 décès sont survenus comparativement à un seul dans le groupe avec un titre normal en sC5b-9 ($60,7 \%$ contre 9% ; $p = 0,004$). Les patients avec une MAT qui sont décédés avaient un titre médian de 498,2 ng/ml (EIQ : 304,8 à 713,2) comparativement à 289 ng/ml (EIQ : 143,8 à 360,4; $p < 0,001$) chez les survivants avec une MAT à 1 an.

Afin d'identifier les facteurs associés à la mortalité à un an suivant la greffe, les auteurs ont comparé des paramètres cliniques mesurés dans une période de trois jours précédant ou suivant le diagnostic de la MAT entre les patients décédés et vivants à un an. Les patients qui avaient une protéinurie supérieure ou égale à 30 mg/dl ou un niveau élevé de sC5b-9 (supérieur à 244 ng/ml) au diagnostic de la MAT avaient un taux de survie à 1 an suivant la greffe réduit ($26,7 \%$ et $39,3 \%$) comparativement aux patients qui avaient des valeurs normales pour ces 2 paramètres ($70,8 \%$ et 91% ; $p < 0,001$). Les patients avec une protéinurie ou un niveau élevé de sC5b-9 au diagnostic de la MAT avaient un rapport des risques instantanés (RRI) de décès significativement augmenté ($4,06$ [IC95 % : $1,56$ à $10,55$]; $p = 0,02$ ou $9,5$ [IC95 % : $1,2$ à $71,8$]; $p = 0,0074$, respectivement) comparativement aux patients normaux pour chacun de ces paramètres. Les patients avec une protéinurie et une concentration élevée de sC5b-9 au diagnostic avaient une survie réduite à 1 an ($16,7 \% \pm 10,8 \%$) alors que les patients sans protéinurie et sans un niveau élevé de sC5b-9 avaient une survie de 100% ($p < 0,01$). Ainsi, les auteurs ont conclu que les patients avec une MAT secondaire à une GCSH avec une protéinurie et une concentration sérique élevée de sC5b-9 présentaient un risque augmenté de mortalité et devraient être considérés pour des interventions rapides.

Farkas et ses collaborateurs [2017] se sont intéressés, entre autres, à la relation entre l'activation du complément et l'inflammation sur le pronostic des patients souffrant d'une MAT secondaire. Cette étude portait sur 3 groupes, un groupe de 53 patients atteints d'une MAT secondaire à une autre condition (cancer, maladie auto-immune, sepsie, greffe d'organe solide ou opération à cœur ouvert)¹², un groupe de 41 patients avec une condition similaire au premier groupe sans MAT¹³

¹² Âge moyen de 49 ans $\pm$ 20 ans (2 à 82).

¹³ Âge moyen de 41 ans $\pm$ 21 ans (1 à 79).

et 34 sujets sains¹⁴. Le taux de mortalité à 30 jours était de 53 % chez les patients avec une complication de MAT.

Les auteurs ont identifié des facteurs de risques pour la mortalité à 30 jours d'hospitalisation chez les patients avec une MAT secondaire. En utilisant un modèle multivarié de Cox, les auteurs ont déterminé qu'un titre en sC5b-9 supérieur à 421 ng/ml est associé à une augmentation significative du risque de décès à 30 jours, et ce, indépendamment de l'âge, du sexe et de la concentration de créatinine sérique (RRI : 3,08 [IC95 % : 1,25 à 7,58]). Les auteurs ont conclu que le mauvais pronostic associé à la MAT secondaire était caractérisé par un déficit partiel d'ADAMTS-13, l'inflammation et une activation des voies classique et alterne du complément.

5.3 Valeur thérapeutique

Deux études ayant analysé la concentration en sC5b-9 chez des patients atteints de MAT avaient été repérées dans la documentation lors de l'évaluation initiale du dosage du sC5b-9 [Wehling *et al.*, 2017; Jodele *et al.*, 2016]. L'étude de Puissant-Lubrano [2017] a été ajoutée dans le cadre de cette réévaluation.

5.3.1 Concentration en sC5b-9 chez des patients atteints de SHUa primaire et de GC3 traités à l'éculizumab

Wehling et ses collaborateurs [2017] se sont intéressés aux marqueurs de l'activation du complément et les bénéfices du dosage à l'éculizumab chez des patients atteints du SHUa (n = 12) et de GC3 (n = 9). L'activation du complément a été analysée, entre autres, par un essai hémolytique de la voie classique (CH50) et de la voie alterne (APH50), et par un dosage en sC5b-9 avant le traitement et à 3 et 6 mois suivant le début du traitement (figure 2). Une inhibition significative du complément a été observée à trois et six mois suivant l'initiation du traitement comme démontré par une réduction de l'activité CH50 chez les patients avec un SHUa et une GC3. Une inhibition de l'activité APH50 a également été démontrée pour le SHUa. Une baisse significative de la concentration en sC5b-9 a été constatée suivant le traitement chez les patients atteints du SHUa (à trois mois seulement) et de GC3. Cependant, un niveau élevé du sC5b-9 a été constaté chez 10 des 22 patients avec un SHUa et 4 des 17 patients avec une GC3 malgré un traitement à l'éculizumab. De même, 3 de 9 patients avec une GC3 ont eu une récurrence et 3 autres sont demeurés en rémission partielle. Les auteurs ont suggéré que des études supplémentaires étaient nécessaires afin d'évaluer la pertinence clinique à mesurer l'activité du complément résiduelle observée même chez des patients montrant des niveaux d'éculizumab augmentés de 5 et 10 fois. Les auteurs ont conclu qu'une analyse exhaustive du complément accompagnée d'un dosage d'éculizumab est nécessaire pour distinguer le mode d'activation du complément et l'efficacité du traitement dans les pathologies rénales.

¹⁴ Âge moyen de 51 ans $\pm$ 8 ans (36 à 67).

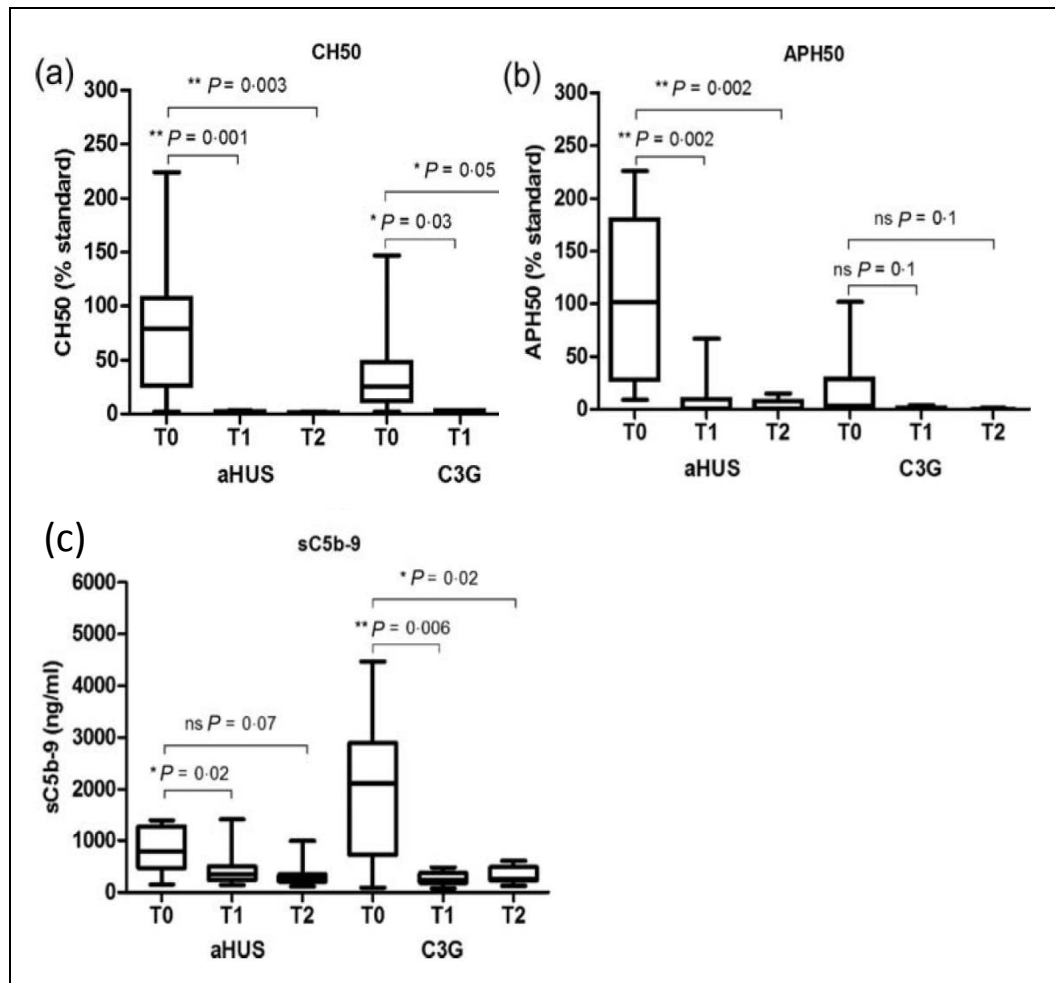


Figure 2 Paramètres de l'activation du complément dans le SHUa et la GC3

Comparaison des paramètres de l'activation du complément avant (T0), après 3 (T1) et 6 (T2) mois $\pm$ 4 semaines de traitement à l'éculizumab chez des patients atteints d'un SHUa (n = 12) et d'une glomérulopathie à dépôt de C3 (n = 9).

* p < 0,05; ** p < 0,01.

Abréviations : aHUS : syndrome hémolytique et urémique atypique; APH50 : activité hémolytique de la voie alterne APH50; CH50 : activité hémolytique de la voie classique CH50; GC3 : glomérulopathie à dépôt de C3.

Source : Wehling et ses collaborateurs [2017].

5.3.2 Concentration de sC5b-9 chez des patients atteints d'un SHUa secondaire

Jodele et ses collaborateurs [2016] ont analysé la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de l'éculizumab chez des enfants et jeunes adultes souffrant d'une MAT secondaire à une GCSH. Les auteurs se sont également intéressés à l'activation de la voie du complément dans ce contexte afin d'élaborer une stratégie de dosage d'éculizumab. Le dosage du sC5b-9 chez les patients montrait que la

concentration était normale avant la chimiothérapie précédant la GCSH (inférieure à 244 ng/ml), mais qu'elle augmentait jusqu'à l'initiation du traitement à l'éculizumab. La concentration en sC5b-9 chez les 18 patients traités à l'éculizumab n'était pas significativement différente de celle des 11 patients non traités (373,5 ng/ml contre 458,5 ng/ml; $p = 0,24$).

Les auteurs ont élaboré un modèle permettant de faire une simulation à partir du poids du patient, de la dose d'éculizumab et de la concentration en sC5b-9 avant le traitement afin de prédire à quel moment le titre d'éculizumab sérique tomberait sous le seuil thérapeutique¹⁵. À l'aide de ce modèle, les auteurs ont déterminé que les patients qui avaient une concentration en sC5b-9 supérieure à 488 ng/ml au diagnostic de la MAT nécessitaient un traitement de 11 à 13 jours avec une inhibition adéquate de l'activité du complément¹⁶ afin de normaliser le niveau en sC5b-9. Chez les patients ayant une concentration en sC5b-9 inférieure à 488 ng/ml, un traitement de 2 à 5 jours à l'éculizumab suffisait pour normaliser le titre du sC5b-9. Selon les auteurs, la normalisation de la concentration en sC5b-9 corrèle avec une réponse clinique au traitement basé sur les paramètres hématologiques et la fonction rénale. Enfin, les auteurs suggèrent que leur approche de traitement individualisé basé sur la pharmacodynamique de l'éculizumab, en fonction du titre initial du sC5b-9 et du poids, devrait être appliquée afin d'optimiser le dosage d'éculizumab. Cependant, les auteurs soulignent que le modèle proposé devrait être validé chez des cohortes pédiatriques plus importantes et chez des cohortes adultes.

5.3.3 Activation de la voie terminale du complément chez les patients traités à l'éculizumab

L'étude de cohorte prospective de Puissant-Lubrano et ses collaborateurs [2017] visait à évaluer la capacité de l'éculizumab à inhiber la voie terminale du complément chez les patients traités à l'éculizumab.

Parmi les 16 patients analysés, 9 étaient atteints d'un SHUa, 2 souffraient d'un SHU lié à la production de Shigatoxine causée par une infection à *Escherichia coli*, 1 patient souffrait d'une GNC3, 3 patients présentaient un rejet de greffe rénale et un patient souffrait d'hémoglobinurie paroxysmale nocturne (HPN). Une évaluation de l'activation de la voie terminale du complément a été effectuée avant l'initiation du traitement à l'éculizumab. Le traitement à l'éculizumab a permis une amélioration significative des paramètres cliniques sauf pour le niveau de créatinine (tableau 7).

¹⁵ Concentration de 99 µg/ml. C'est la concentration requise pour maintenir une suppression de l'activité du complément (CH50 inférieure à 10 %). Une baisse de concentration sous ce seuil indique le besoin d'une nouvelle dose d'éculizumab.

¹⁶ Vérifiée par l'essai CH50.

Tableau 7 Caractéristiques cliniques des patients traités à l'éculizumab

CARACTÉRISTIQUES	AVANT ÉCULIZUMAB	APRÈS ÉCULIZUMAB	VALEUR p
Lactate déshydrogénase (UI/l)	1 290	486	0,027
Hémoglobine (g/dl)	9,8	11,3	0,022
Numération plaquettaire (par mm ³)	124 375	183 078	0,046
Créatinine (μmol/l)	338	261	s.o.

Source : adapté de Puissant-Lubrano et ses collaborateurs [2017].

Abréviations : s.o. : sans objet

Mesure de l'activité hémolytique du complément par la voie classique et par la voie alterne chez les patients traités à l'éculizumab

L'activité terminale du complément a été mesurée, à partir du sérum des patients, par un essai hémolytique (CH50) et par un essai ELISA fonctionnel (CP ELISA) pour la voie classique et par un essai hémolytique dans les cellules de lapin (APH50) ou de poulet (AP100) et par un ELISA fonctionnel (AP ELISA) pour la voie alterne. Un à trois échantillons de sérum ont été obtenus pour chacun des patients. Un échantillon de sérum a été prélevé immédiatement avant une infusion à l'éculizumab. D'autres échantillons ont été prélevés entre 7 jours et 28 jours (en moyenne à 14 jours) suivant une infusion à l'éculizumab. Mis à part deux patients souffrant d'un SHUa, tous les patients montraient une activation normale de la voie d'activation du complément avant le traitement à l'éculizumab. Deux patients atteints d'un SHUa avaient un niveau réduit de C3 (inférieur à 0,4 g/l) et un de ces patients avait un bas niveau d'activation de la voie alterne du complément avant l'initiation du traitement¹⁷. L'activation de la voie terminale du complément par la voie classique, mesurée par l'essai hémolytique et l'ELISA fonctionnel était inhibée chez tous les patients sous traitement à l'éculizumab (CH50 et CP ELISA < 10 %). Au contraire, l'activation terminale du complément par la voie alterne mesurée par l'essai hémolytique APH50 montrait une activité résiduelle chez 15 des 16 patients (23 % à 76 %, moyenne de 42 %). De même, l'essai hémolytique AP100 montrait une activité réduite mais détectable chez 14 des 16 patients (12 % à 126 %, moyenne de 33 %¹⁸). L'activité résiduelle du complément évaluée par l'essai AP100 était légèrement plus élevée chez les patients n'ayant pas un SHUa (50,2 % comparativement à 22,4 % chez les patients avec un SHUa, p = 0,04). Cette différence n'a pas été observée avec l'essai APH50. Cependant, tous les patients montraient une inactivation du complément par AP ELISA (AP < 10 %).

¹⁷ Cette mesure a été prise chez 7 patients sur 16 seulement.

¹⁸ Selon les auteurs, les résultats de l'analyse AP100 sont légèrement surestimés. Les résultats sont présentés selon le diamètre de l'anneau de lyse, mais chez chacun des patients, cette lyse était incomplète montrant des érythrocytes intacts dans l'anneau lorsqu'observés au microscope.

Concentration du sC5b-9 dans le sérum des patients traités à l'éculizumab

Une concentration élevée en sC5b-9 (supérieure à 1 105 ng/ml) a été constatée chez 6 des 16 patients de la cohorte (37,5 %). Plus précisément, chez 50 % des patients en phase stable d'un SHUa. Tous les patients en phase aiguë de la maladie montraient un niveau normal de sC5b-9 (276 ng/ml à 1 105 ng/ml). Les résultats des essais fonctionnels de l'activation terminale du complément par la voie alterne (APH50 et AP100), ne corrôlaient pas avec le dosage du sC5b-9 (corrôlation de Spearman : $p = 0,75$ et $p = 0,58$ respectivement) ou celui de la fraction C5a ($p = 0,58$ et $p = 0,075$ respectivement). Le niveau du sC5b-9 avant l'initiation du traitement à l'éculizumab et suivant sa cessation ôtait supôrieur à son niveau lors du traitement chez les cinq patients analysés.

Les auteurs de cette ôtude ont remarquô que le traitement à l'éculizumab dôntrait une bonne efficacitô clinique puisque la maladie s'ôtait stabilisôe chez 12 des 16 patients analysés. Toutefois l'inhibition de l'activation terminale du complément par la voie alterne demeurait incomplôte au niveau du sôrum de ces patients. Le niveau de sC5b-9 ne semblait pas corrôler avec l'activitô de la maladie puisqu'un niveau ôlevô de sC5b-9 a ôté observô chez 50 % des patients en phase stable de SHUa.

5.4 Validitô analytique

Le demandeur propose d'utiliser la trousse commerciale MicroVue^{MC} Complement SC5b-9 Plus EIA de la compagnie Quidel pour son analyse ELISA. Il s'agit de la môme trousse qui a ôté utilisôe pour plusieurs des ôtudes citôes dans cet avis [Farkas *et al.*, 2017; Puissant-Lubrano *et al.*, 2017; Song *et al.*, 2017; Bu *et al.*, 2015; Cataland *et al.*, 2014; Noris *et al.*, 2014; Zhang *et al.*, 2014].

La trousse commerciale MicroVue^{MC} Complement SC5b-9 Plus EIA comporte 2 contrôles, un à basse concentration et un à concentration ôlevôe. La trousse comporte ôgalement cinq standards permettant d'ôtablir une courbe ôtalon pour dôtterminer la concentration du sC5b-9 dans l'ôchantillon à analyser.

Les coefficients de variation pour la validation intra-essai et inter-essai de la trousse sont prôsents au tableau 8. La limite infôrieure de dôttection de quantification pour l'analyse est de 3,7 ng/ml. La limite infôrieure de quantification, qui reprôsente la concentration minimale de la courbe standard qui rônpond aux critôres du *Clinical and Laboratory Standards Institute* pour la prôcision, est de 8,8 ng/ml. Le coefficient de corrôlation (r) de la courbe standard doit ôtre supôrieur à 0,95. La valeur de sa pente (m) doit ôtre comprise entre 0,0039 et 0,0123 et l'ordonnôe à l'origine (b) doit se situer entre $-0,189$ et $+0,201$. Le recouvrement de la trousse ôtait de 94 % (86 % à 104 %).

Tableau 8 Coefficients de variation (%) calculés par le fabricant de la trousse MicroVue^{MC} Complement SC5b-9 Plus EIA de Quidel

VALIDATION		CONTRÔLE À FAIBLE CONCENTRATION	CONTRÔLE À CONCENTRATION ÉLEVÉE
CV (intra-essai)	sur le plasma (n = 20)	6,8 %	1,9 %
	sur le sérum (n = 20)	2,8 %	1,6 %
CV (inter-essai)	sur le plasma (n = 10)	13,1 %	5,2 %
	sur le sérum (n = 10)	10,4 %	5 %

Source : feuillet de la trousse MicroVue^{MC} Complement SC5b-9 Plus EIA de la compagnie Quidel.

Abréviation : CV : coefficient de variation

Limites de la trousse :

- La trousse a été mise au point pour une utilisation sur des échantillons de sérum ou de plasma avec EDTA ou citrate. D'autres anticoagulants n'ont pas été testés.
- Les complexes solubles sC5b-9 capturés par des protéines modulatrices du complément comme la clusterine sont également potentiellement détectés par l'ELISA.
- Les indications de la trousse suggèrent que les échantillons sont sujets à une activation du complément s'ils sont exposés pour de longues périodes à des températures ambiantes, de 4°C ou de 37°C. Cependant, certains auteurs affirment que le sC5b-9 est un analyte très stable capable de supporter jusqu'à trois cycles de gel et dégel et des périodes de deux heures à température ambiante et une nuit à 4°C [Cataland *et al.*, 2014; Thurman *et al.*, 2009]. De plus, cet analyte demeure stable lors de longues périodes d'entreposage à -70°C.

Autre laboratoire ayant eu recours à la trousse MicroVue^{MC} Complement SC5b-9 Plus EIA de Quidel

L'équipe de Réti [2012], a eu recours à la trousse commerciale de Quidel pour une étude portant sur l'activation du complément dans une cohorte de PTT. Les CV intra-essai et inter-essai obtenus étaient inférieurs à 5,5 % et 13,5 % respectivement.

Données fournies par le demandeur

Aucunes nouvelles données n'ont été fournies par le demandeur pour cette réévaluation.

Données de validation de la méthode au moyen d'échantillons connus ou d'échantillons prélevés chez le patient.

Tableau 9 Données de validation fournies par le laboratoire demandeur

VALIDATION	CONTRÔLE À BASSE CONCENTRATION (28 ng/ml)	CONTRÔLE À CONCENTRATION ÉLEVÉE (148 ng/ml)
CV intra-essai (n = 8)	4 %	s.o.
CV inter-essai (n = 15)	6 %	3 %
Limite acceptée	18 à 38 ng/ml	119 à 175 ng/ml

Abréviations : CV : coefficient de variation; s.o. : sans objet

6 IMPACTS BUDGÉTAIRES

L'analyse d'impact budgétaire considère les coûts liés à l'ajout au *Répertoire* de l'analyse permettant le dosage du complément sC5b-9 par ELISA. Cette analyse cible les patients avec des manifestations cliniques de microangiopathie thrombotique (MAT) et présentant une activité ADAMTS-13 supérieure à 10 %. Les coûts sont projetés sur un horizon temporel de 3 ans selon la perspective du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). L'analyse repose sur des données épidémiologiques, ainsi que sur des hypothèses appuyées par des études cliniques et l'opinion d'experts. L'évaluation des coûts est présentée au tableau 10. Les principales hypothèses émises pour les fins de l'analyse sont les suivantes :

- Selon des informations reçues de la part du demandeur, le dosage du complément sC5b-9 est récemment réalisé dans son laboratoire et 146 analyses ont été effectuées en 2015 pour le Québec.
- En 2015-2016, 13 analyses ont fait l'objet d'envois hors Québec pour un coût moyen de 169 \$. Le rapatriement de ces analyses est prévu dès la première année.
- Ainsi, il est estimé que 159 analyses seraient effectuées pour chacune des trois prochaines années.
- Ces analyses représenteraient 100 % des analyses prévues pour les patients du système de santé public québécois.
- La valeur pondérée proposée par le demandeur est de 111.

Tableau 10 Coûts liés à l'introduction au Répertoire de l'analyse permettant le dosage du complément sC5b-9 par ELISA

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Scénario de base : sans l'ajout de l'analyse du dosage du complément sC5b-9 au Répertoire				
Analyses hors Québec	13	13	13	39
Coûts	2 199 \$	2 199 \$	2 199 \$	6 597 \$
Nouveau scénario : avec l'ajout de l'analyse du dosage du complément sC5b-9 au Répertoire				
Rapatriement analyses hors Québec	13	13	13	39
Analyses par CHUSJ	146	146	146	438
Coûts	17 649 \$	17 649 \$	17 649 \$	52 947 \$
Impact net	15 450 \$	15 450 \$	15 450 \$	46 350 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			33 300 \$
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés			48 015 \$

Ainsi, l'ajout de l'analyse permettant le dosage du complément sC5b-9 par ELISA pourrait générer des coûts d'environ 46 350 \$ pour le total des trois premières années. Par ailleurs, bien que cette analyse soit davantage prévue à des fins de précisions diagnostiques, son utilisation future, conjointement à celle d'autres analyses ciblant la voie du complément, pourrait permettre d'orienter et de consolider la pratique clinique.

7 ENJEUX ORGANISATIONNELS, ÉTHIQUES, SOCIAUX ET JURIDIQUES

La disponibilité de l'analyse du dosage du sC5b-9 à l'échelle provinciale devrait permettre d'en démontrer l'utilité à coût tout de même modeste puisque tous les examens seront faits au même endroit et permettrait d'en augmenter l'échantillonnage. L'observation d'un niveau très élevé de sC5b-9 pourrait avoir un impact sur la conduite, notamment sur l'agressivité du traitement¹⁹.

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

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

Aucune nouvelle position ou orientation d'organisations d'intérêt concernant l'analyse du dosage du complément sC5b-9 n'a été repérée depuis la première évaluation.

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)

Un groupe d'experts sur le SHUa et la GC3 a été formé afin d'émettre des recommandations sur le traitement de ces pathologies [Goodship *et al.*, 2017].

Cette organisation recommande un dosage des protéines du complément chez les patients soupçonnés d'un SHUa ou d'une GC3. Des essais fonctionnels du complément et des marqueurs d'activité peuvent également être mesurés. Toutefois, le dosage du sC5b-9 est effectué à titre de recherche selon ce groupe et n'est pas validé en clinique. De plus, il n'existe pas suffisamment de données permettant d'appuyer la fiabilité du dosage du sC5b-9 comme marqueur des pathologies du SHUa et de la GC3. Puisque le sC5b-9 demeure détectable chez les patients en rémission d'un SHUa, les experts ne recommandent pas son dosage comme outil pour le suivi des patients traités à l'écuzumab.

¹⁹ Information transmise par D^r Paul Isenring, spécialiste en médecine interne et néphrologie, CHU de Québec - Université Laval (13 mars 2018).

Lignes directrices de la Clinique Mayo sur les MAT médiées par le complément

Un groupe multidisciplinaire de médecins spécialisés dans le traitement de MAT a été formé afin d'émettre des recommandations sur le suivi de ces patients [Go *et al.*, 2016].

Selon les experts, bien que l'analyse sérologique soit disponible pour le sC5b-9, elle n'est pas assez sensible et spécifique. Le groupe recommande de l'appuyer par une analyse génétique.

SHU International

Le groupe SHU International [Loirat *et al.*, 2016] a formulé des recommandations concernant les analyses liées au diagnostic du SHU et sur l'approche thérapeutique favorisée dans différentes circonstances.

En raison de la disparité rapportée dans la littérature concernant les données du sC5b-9 en relation avec l'activité du SHUa, ce groupe affirme que des données supplémentaires sont requises avant d'intégrer l'analyse de ce biomarqueur en clinique. De plus, puisque le sC5b-9 demeure détectable ou augmente chez les patients traités à l'éculizumab, son dosage n'est pas recommandé pour suivre l'efficacité du traitement d'éculizumab en clinique.

9 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Dosage du complément sC5b-9

La recommandation de l'INESSS

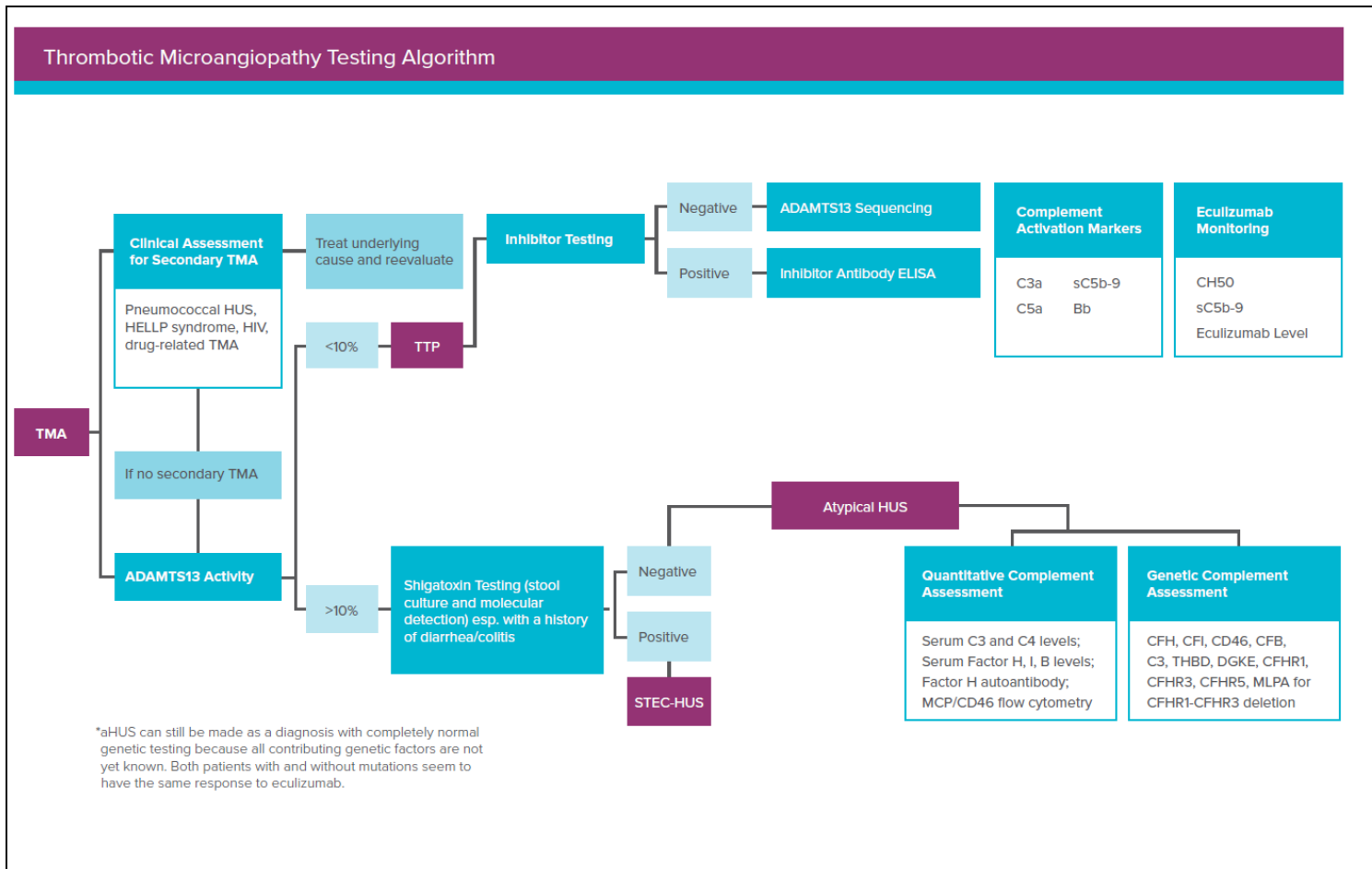
- ☐ Introduction de l'analyse dans le *Répertoire*
- ☒ Refus d'introduction de l'analyse dans le *Répertoire*

Précisions accompagnant la recommandation

- ✓ Les membres du comité sont préoccupés par la qualité des données de validité clinique publiées. Parmi les éléments soulevés, on note l'absence d'une concentration plasmatique seuil claire, le manque de sensibilité/spécificité diagnostique et le doute concernant l'impact du résultat du test sur la décision thérapeutique. De plus, les organisations d'intérêt ne recommandent toujours pas son utilisation.
- ✓ Toutefois, le test peut être utilisé lors du diagnostic différentiel de certains cas complexes (application très restreinte de l'analyse pour le diagnostic initial). Ainsi, pour ne pas pénaliser les patients qui auraient besoin de ce test, le comité recommande au MSSS d'en maintenir l'accès via les analyses hors Québec.

ANNEXE A

Algorithme de diagnostic pour les microangiopathies thrombotiques du Cincinnati children's hospital



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

ANNEXE B

Critères d'inclusions des études présentées

ÉTUDE	PATIENTS (n)	CRITÈRES D'INCLUSION
Volokhina <i>et al.</i> , 2015	17	Anémie hémolytique, thrombopénie et insuffisance rénale aiguë Ces auteurs n'utilisaient pas la trousse commerciale MicroVue ^{MC} Complement SC5b-9 Plus EIA de la compagnie Quidel.
Song <i>et al.</i> , 2017	156	Anémie hémolytique aiguë, schizocytes sur frottis, thrombopénie (numération plaquettaire < 150 x 10 ⁹ /l), niveau élevé de lactate déshydrogénase, test de Coombs négatif et/ou insuffisance rénale Les sujets sains avaient une concentration en sC5b-9 de 139,5 ng/ml à 448 ng/ml.
Cataland <i>et al.</i> , 2014	19	Numération plaquettaire inférieure à 100 x 10 ⁹ /l, taux de créatinine supérieur à 2,25 mg/dl et activité ADAMTS-13 supérieure à 10 % Valeurs normales en sC5b-9 : 33,9 ng/ml à 238,2 ng/ml
Noris <i>et al.</i> , 2014	149	Niveau d'hématocrite inférieur à 30 %, taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl, niveau de lactate déshydrogénase supérieur à 500 UI/l, haptoglobine indétectable, schizocytes sur frottis sanguin, numération plaquettaire inférieure à 150 000/μl et insuffisance rénale. Les critères d'exclusion étaient un STEC-HUS et activité d'ADAMTS-13 de 50 % à 150 %. Valeurs normales en sC5b-9 : 127 ng/ml à 400 ng/ml
Bu <i>et al.</i> , 2015	84	Anémie hémolytique, numération plaquettaire inférieure à 150 000/μl et une activité ADAMTS-13 supérieure à 10 % Valeurs normales en sC5b-9 : 50 ng/ml à 300 ng/ml

ÉTUDE	PATIENTS (n)	CRITÈRES D'INCLUSION
Jodele <i>et al.</i> , 2014	39	Le diagnostic de la MAT répondait aux critères suivants : 1) un niveau de lactate déshydrogénase au-dessus de la limite supérieure normale pour l'âge, 2) nouvelle thrombopénie avec une numération plaquettaire inférieure à $50 \times 10^9/l$ ou une diminution de plus de 50 % du compte, 3) une nouvelle anémie avec un taux d'hémoglobine sous la limite inférieure de la normale ou un besoin de transfusion, 4) la présence de schizocytes dans la circulation périphérique ou une évidence de microangiopathie en histologie et 5) une absence de coagulopathie et un test de Coombs négatif. Tous les critères devaient être présents et les critères 1 à 4 devaient être documentés sur au moins deux tests consécutifs pour être considérés positifs. Valeurs normales en sC5b-9 : 72 ng/ml à 244 ng/ml
Farkas <i>et al.</i> , 2017	53	Le diagnostic de la MAT secondaire répondait aux critères suivants : 1) thrombopénie (inférieur à 150 g/l), 2) anémie avec un test de Coombs négatif et schizocytes sur frottis sanguin, 3) présence d'une autre condition médicale (cancer, maladie auto-immune, sepsie, greffe d'organe solide ou opération à cœur ouvert). Les patients répondant à un seul critère (critère 1 ou critère 2) avec une condition coexistante (critère 3) étaient inclus dans le groupe témoin. Un titre supérieur ou égal à 421 ng/ml est considéré élevé.
NOUVELLE ÉVALUATION		
Qi <i>et al.</i> , 2017	94	Critères d'inclusion pour les patients avec une MAT-GCSH : présence de schizocytes dans le sang périphérique (≥ 2 par champ), niveau de lactate déshydrogénase élevé, thrombocytopénie ($< 50 \times 10^9$ cellules/l) ou une diminution de 50 % de la numération plaquettaire, niveau réduit d'hémoglobine, test de Coomb's négatif, niveau réduit d'haptoglobine et aucune coagulopathie. Critères d'inclusion pour la maladie veino-occlusive : patients diagnostiqués selon les critères de Baltimore. Critères d'inclusions pour les patients avec une réaction du greffon contre l'hôte : réaction du greffon contre l'hôte de grade 3 ou 4 (confirmée en pathologie et évaluées selon les critères du <i>International Bone Marrow Transplant Research</i>).

ÉTUDE	PATIENTS (n)	CRITÈRES D'INCLUSION
		Groupe avec une infection : complications infectieuses définies par des paramètres cliniques et de laboratoire.
Timmermans <i>et al.</i> , 2016	9	Population : Les patients consécutifs présentant une MAT attribuée à l'hypertension, confirmée par une biopsie rénale. Critères d'inclusion : pression systolique : ≥ 180 mm Hg, diastolique ≥ 120 mm Hg, et signes d'une dysfonction imminente ou progressive d'un organe cible secondaire à l'hypertension. Exclusions : Les patients avec un purpura thrombotique thrombocytopénique (déterminé par l'activité ADAMTS-13) ont été exclus de même que les patients avec une MAT secondaire d'une autre étiologie (telles que les maladies auto-immunes, l'utilisation de drogues, une infection, les causes iatrogéniques et la grossesse). Les patients sans diagnostic clinique définitif ont reçu un diagnostic de MAT associée à l'hypertension. Les patients avec une glomérulonéphrite à complexes immuns et les patients avec des signes hématologiques importants de MAT (qui pourraient plutôt être atteints d'un SHUa) ont aussi été exclus. La valeur seuil pour une concentration normale en sC5b-9 a été établie à 337 ng/ml (valeur moyenne pour 20 sujets contrôles ± 2 écarts-types). La période du suivi des patients allait de 0,2 an à 9,3 ans.
Zhang <i>et al.</i> , 2014	34	Population : Patients avec une glomérulopathie à C3 (17 avec une glomérulonéphrite à C3 et 17 avec une glomérulopathie à dépôts denses, confirmées par biopsie). Exclusion : Les échantillons suivant un traitement à l'éculizumab ont été exclus. Trousse utilisée : MicroVue^{MC} Complement SC5b-9 Plus EIA de la compagnie Quidel.
Puissant-Lubrano <i>et al.</i> , 2017	16	Population : Patients (n = 16) atteints de SHUa (n = 9), de SHU liée à la Shigatoxine (n = 2), de glomérulonéphrite à C3 (n = 1), patients avec un rejet de greffe rénale (n = 3) et un patient avec une hémoglobinurie paroxysmal nocturne traités à l'éculizumab. - La trousse MicroVue^{MC} Complement sC5b-9 Plus EIA de Quidel a été utilisée pour le dosage du sC5b-9.

ANNEXE C

Données démographiques et caractéristiques cliniques des patients avec une MAT associée à l'hypertension sévère

PATIENT	ÂGE	GENRE	PRESSIION ARTÉRIELLE (mm Hg)	CRÉATININE (μmol/l)	PROTÉINURIE (g/d)	HÉMATURIE	IRT	HÉMOGLOBINE (mmol/l)	LDH (U/l)	AHMA*	NUMÉRATION PLAQUETTAIRE (x 10 ⁹ /l) [†]
1	38,4	F	184/140	1 730	n.d.	n.d.	oui	5,1	1 800	oui	224
2	40,3	H	205/114	1 195	2,3	oui	oui	5,7	1 104	oui	158
3	37,7	H	200/120	586	3,9	oui	oui	5,3	2 125	oui	100
4	32,0	F	180/120	1 138	n.d.	n.d.	oui	5,9	1 486	oui	142
5	65,0	H	195/105	162	1,5	oui	non	7,9	271	non	98
6	41,1	F	180/120	334	0,7	oui	oui	7,5	291	non	285
7	28,5	F	224/122	1 065	1,6	oui	oui	5,1	298	non	228
8	27,9	H	240/150	673	1,6	oui	oui	7,9	165	non	133
9	44,0	F	220/120	649	0,4	oui	oui	8,2	339	non	340

Source : adapté de Timmermans et ses collaborateurs [2016].

Abréviations : F : femme; H : homme; IRT : insuffisance rénale terminale; LDH : lactate déshydrogénase; AHMA : anémie hémolytique microangiopathique; n.d. : non défini; U : unité.

*Les cas avec une anémie hémolytique et la présence de schizocytes sur frottis ont été définis d'AHMA.

†La limite normale inférieure est de 130 x 10⁹/l

RÉFÉRENCES

- Alba-Dominguez M, Lopez-Lera A, Garrido S, Nozal P, Gonzalez-Granado I, Melero J, et al. Complement factor I deficiency: A not so rare immune defect. Characterization of new mutations and the first large gene deletion. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:42.
- Bu F, Meyer NC, Zhang Y, Borsa NG, Thomas C, Nester C, Smith RJ. Soluble c5b-9 as a biomarker for complement activation in atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2015;65(6):968-9.
- Caprioli J, Noris M, Brioschi S, Pianetti G, Castelletti F, Bettinaglio P, et al. Genetics of HUS: The impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood* 2006;108(4):1267-79.
- Cataland SR, Holers VM, Geyer S, Yang S, Wu HM. Biomarkers of terminal complement activation confirm the diagnosis of aHUS and differentiate aHUS from TTP. *Blood* 2014;123(24):3733-8.
- Constantinescu AR, Bitzan M, Weiss LS, Christen E, Kaplan BS, Cnaan A, Trachtman H. Non-enteropathic hemolytic uremic syndrome: Causes and short-term course. *Am J Kidney Dis* 2004;43(6):976-82.
- De Lorenzo A, Tallon S, Hernandez-Sevillano B, de Arriba G. C3 glomerulopathy: A new complement-based entity. *Rev Clin Esp (Barc)* 2014;214(5):266-74.
- Farkas P, Csuka D, Mikes B, Sinkovits G, Réti M, Nemeth E, et al. Complement activation, inflammation and relative ADAMTS13 deficiency in secondary thrombotic microangiopathies. *Immunobiology* 2017;222(2):119-27.
- Ferraris JR, Ferraris V, Acquier AB, Sorroche PB, Saez MS, Ginaca A, Mendez CF. Activation of the alternative pathway of complement during the acute phase of typical haemolytic uraemic syndrome. *Clin Exp Immunol* 2015;181(1):118-25.
- Go RS, Winters JL, Leung N, Murray DL, Willrich MA, Abraham RS, et al. Thrombotic microangiopathy care pathway: A consensus statement for the Mayo Clinic Complement Alternative Pathway-Thrombotic Microangiopathy (CAP-TMA) Disease-Oriented Group. *Mayo Clin Proc* 2016;91(9):1189-211.
- Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: Conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017;91(3):539-51.
- Grumach AS et Kirschfink M. Are complement deficiencies really rare? Overview on prevalence, clinical importance and modern diagnostic approach. *Mol Immunol* 2014;61(2):110-7.

- Jodele S, Fukuda T, Mizuno K, Vinks AA, Laskin BL, Goebel J, et al. Variable eculizumab clearance requires pharmacodynamic monitoring to optimize therapy for thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(2):307-15.
- Jodele S, Davies SM, Lane A, Khoury J, Dandoy C, Goebel J, et al. Diagnostic and risk criteria for HSCT-associated thrombotic microangiopathy: A study in children and young adults. *Blood* 2014;124(4):645-53.
- Kavanagh D, Goodship TH, Richards A. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Nephrol* 2013;33(6):508-30.
- Loirat C et Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:60.
- Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2016;31(1):15-39.
- Noris M, Galbusera M, Gastoldi S, Macor P, Banterla F, Bresin E, et al. Dynamics of complement activation in aHUS and how to monitor eculizumab therapy. *Blood* 2014;124(11):1715-26.
- Prohaszka Z, Nilsson B, Frazer-Abel A, Kirschfink M. Complement analysis 2016: Clinical indications, laboratory diagnostics and quality control. *Immunobiology* 2016;221(11):1247-58.
- Puissant-Lubrano B, Puissochet S, Congy-Jolivet N, Chauveau D, Decramer S, Garnier A, et al. Alternative complement pathway hemolytic assays reveal incomplete complement blockade in patients treated with eculizumab. *Clin Immunol* 2017;183:1-7.
- Qi J, Wang J, Chen J, Su J, Tang Y, Wu X, et al. Plasma levels of complement activation fragments C3b and sC5b-9 significantly increased in patients with thrombotic microangiopathy after allogeneic stem cell transplantation. *Ann Hematol* 2017;96(11):1849-55.
- Quidel. MicroVue^{MC} Complement SC5b-9 Plus EIA Athens, OH : Quidel Corporation; 2017. Disponible à : <https://www.quidel.com/sites/default/files/product/documents/PIA029001FR00.pdf>.
- Réti M, Farkas P, Csuka D, Razso K, Schlamadinger A, Udvardy ML, et al. Complement activation in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2012;10(5):791-8.
- Sellier-Leclerc AL, Frémeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, Macher MA, Niaudet P, Guest G, et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(8):2392-400.
- Servais A, Noël LH, Roumenina LT, Le Quintrec M, Ngo S, Dragon-Durey MA, et al. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int* 2012;82(4):454-64.

- Song D, Liu XR, Chen Z, Xiao HJ, Ding J, Sun SZ, et al. The clinical and laboratory features of Chinese Han anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2017;32(5):811-22.
- Soudabeh H, Ebrahim K, Nakisa H, Akbar D, Rozita HS, Bamedi T. Evaluation of complement regulatory components in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Cent Eur J Immunol* 2014;39(1):67-70.
- Thurman JM, Marians R, Emlen W, Wood S, Smith C, Akana H, et al. Alternative pathway of complement in children with diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(12):1920-4.
- Timmermans SA, Abdul-Hamid MA, Vanderlocht J, Damoiseaux JG, Reutelingsperger CP, van Paassen P. Patients with hypertension-associated thrombotic microangiopathy may present with complement abnormalities. *Kidney Int* 2016;91(6):1420-5.
- Volokhina EB, Westra D, van der Velden TJ, van de Kar NC, Mollnes TE, van den Heuvel LP. Complement activation patterns in atypical haemolytic uraemic syndrome during acute phase and in remission. *Clin Exp Immunol* 2015;181(2):306-13.
- Wehling C, Amon O, Bommer M, Hoppe B, Kentouche K, Schalk G, et al. Monitoring of complement activation biomarkers and eculizumab in complement-mediated renal disorders. *Clin Exp Immunol* 2017;187(2):304-15.
- Wu TC, Yang S, Haven S, Holers VM, Lundberg AS, Wu H, Cataland SR. Complement activation and mortality during an acute episode of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2013;11(10):1925-7.
- Zhang Y, Nester CM, Martin B, Skjoedt MO, Meyer NC, Shao D, et al. Defining the complement biomarker profile of C3 glomerulopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9(11):1876-82.



Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca