



LE SYSTEME DU COMPLEMENT :
FONCTIONS BIOLOGIQUES, DEFICITS,
TESTS DE LABORATOIRE

Patrick STORDEUR
Clinique d'Immunobiologie
Hôpital Erasme
Université Libre de Bruxelles

Patrick.Stordeur@ulb.ac.be

-I-

BIOLOGIE DU COMPLEMENT

INTRODUCTION

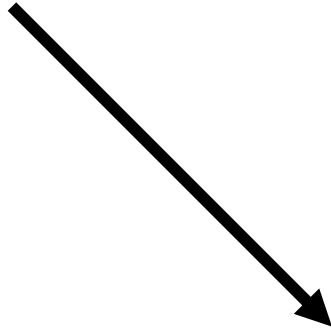
Le système du complément est constitué d'un ensemble de protéines plasmatiques ("**facteurs du complément**") s'activant en cascade en présence de microorganismes. Il est considéré comme faisant partie de l'immunité innée.

L'activation conduit à la formation de trous ("**complexe d'attaque membranaire**") dans la membrane externe du microorganisme, conduisant à sa destruction => première fonction du complément = LYSE CELLULAIRE.

L'activation se fait par clivages successifs des facteurs, ce qui entraîne la formation de fragments de facteur capables d'interagir avec les cellules du système immunitaire (macrophages, lymphocytes B, ...) => deuxième fonction du complément = RÉGULATION DE LA RÉPONSE ADAPTATIVE ET INFLAMMATION.

Peuvent également l'activer: des cellules tumorales, allogéniques (GR d'un autre groupe), des cellules de l'hôte (rôle physiopathologique du complément dans les maladies autoimmunes).

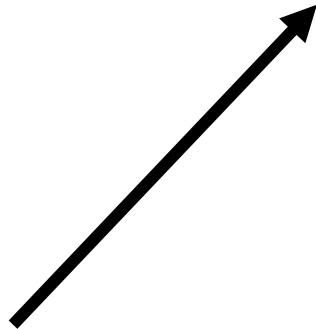
VOIE CLASSIQUE



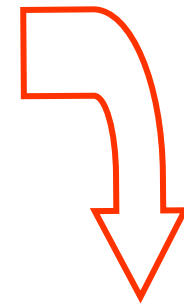
VOIE DES LECTINES



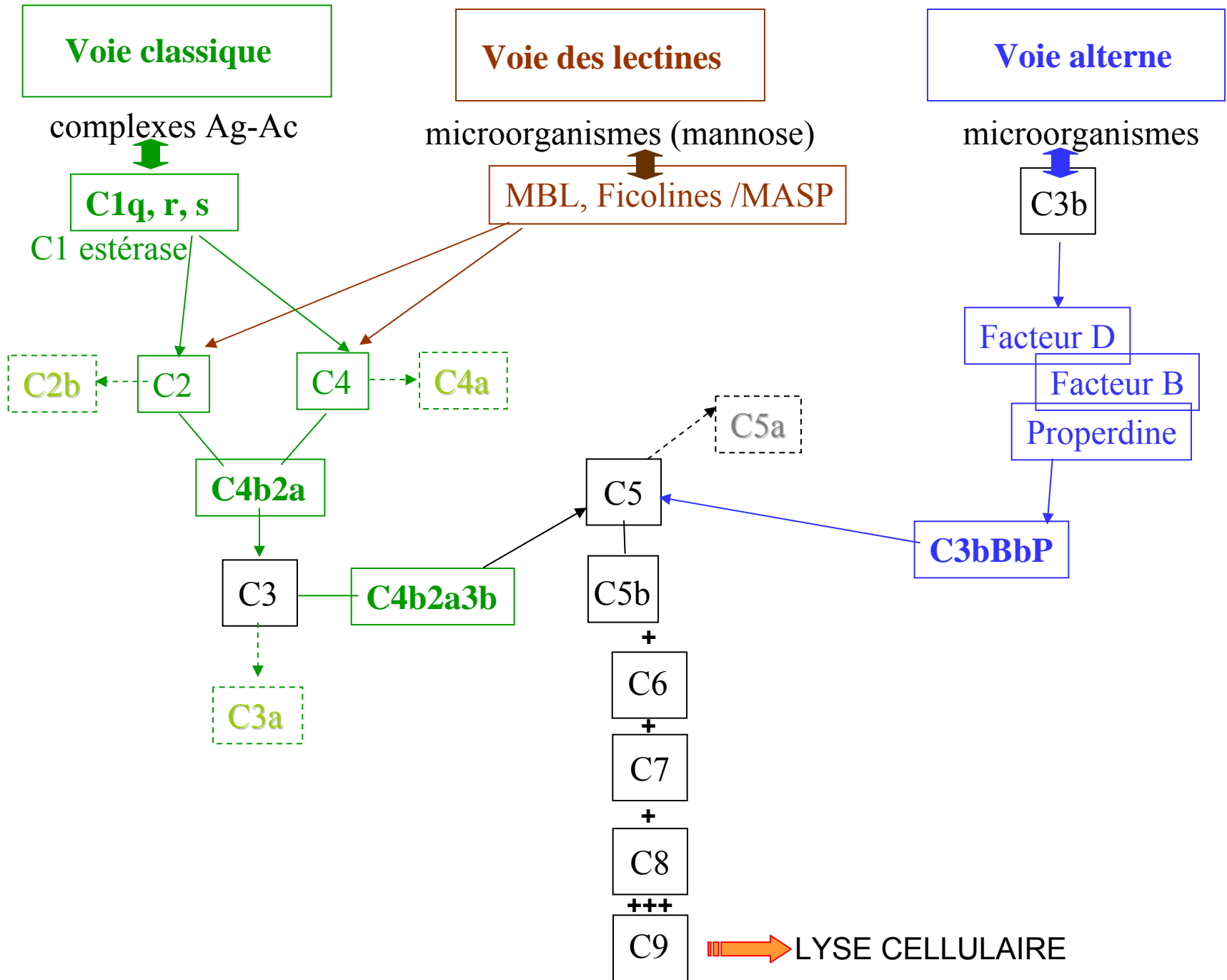
VOIE ALTERNE

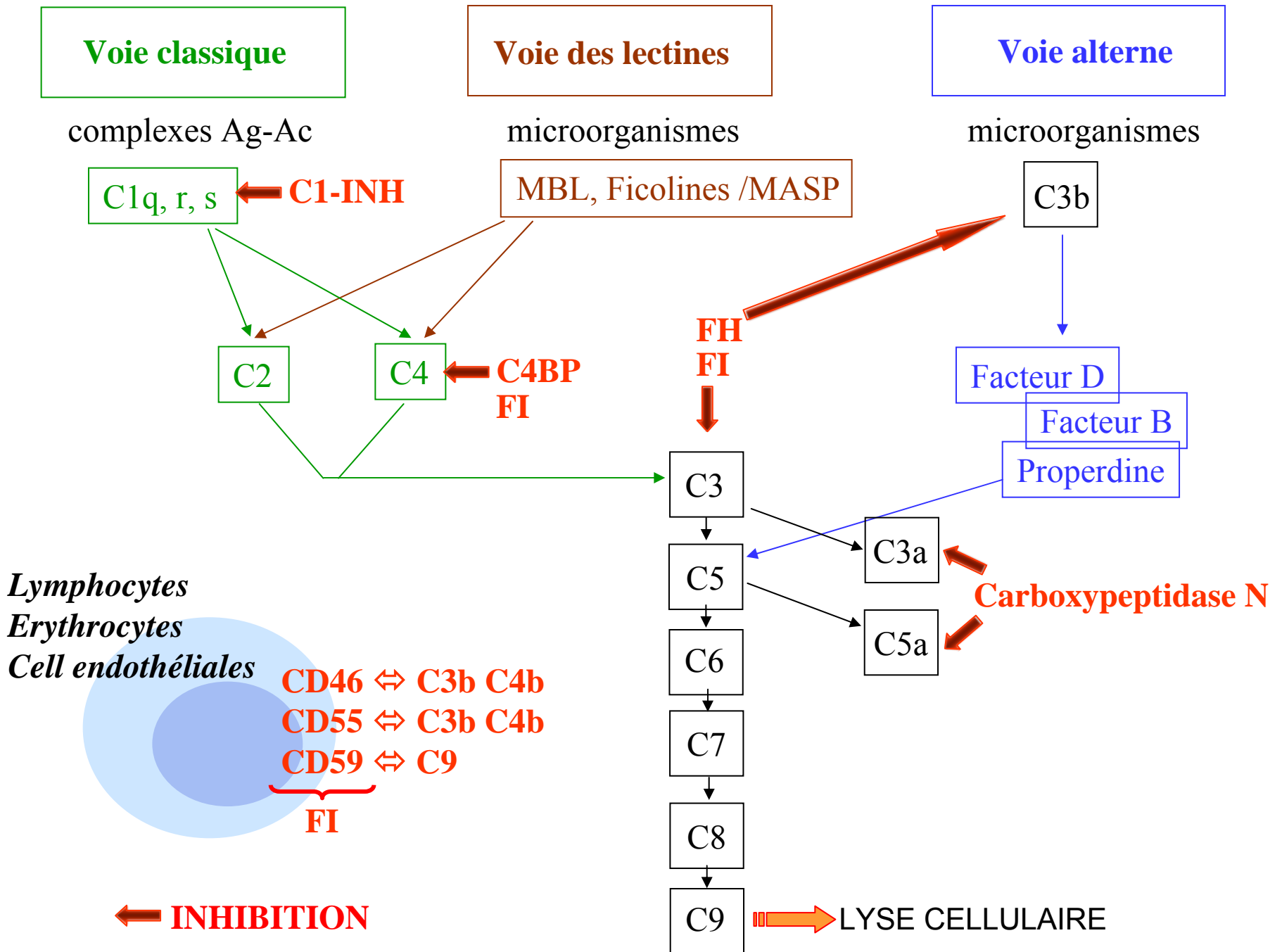


**COMPLEXE
D'ATTAQUE
MEMBRANAIRE**



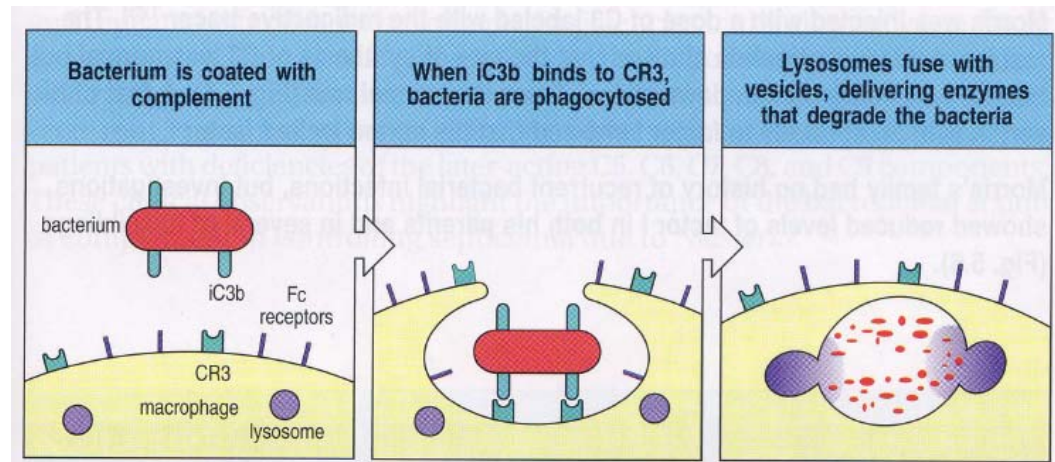
**LYSE
CELLULAIRE**





EFFETS BIOLOGIQUES DU COMPLEMENT

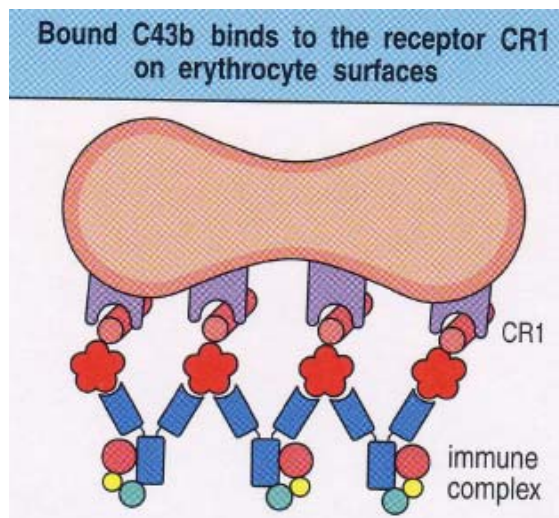
- **LYSE CELLULAIRE**
- **ADHERENCE IMMUNE - OPSONISATION**
 - dépôt de iC3b sur les particules étrangères
 - => CR3 et CR4 (CD11b et CD11c) = récepteurs au iC3b exprimés sur les phagocytes



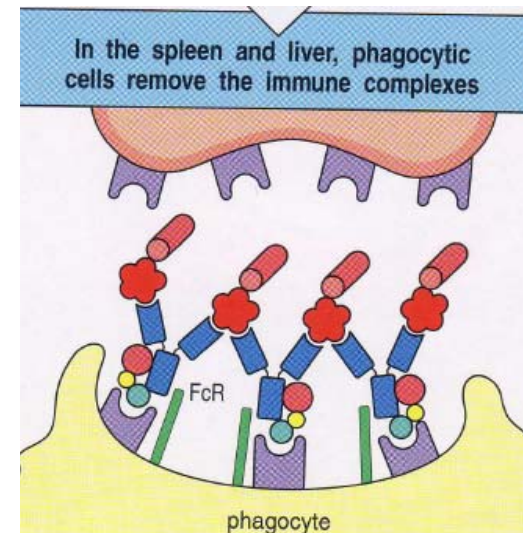
EFFETS BIOLOGIQUES DU COMPLEMENT

- **ELIMINATION DES CIC**

- Transport jusqu'au foie et la rate via les récepteurs CR1 (CD35) exprimés à la surface des érythrocytes
- Elimination par phagocytose via la liaison des IgG aux récepteurs Fc γ RI (CD64) et des fragments du complément (iC3b) aux récepteurs CR3 et CR4 (CD11b et CD11c)



Foie / rate



EFFETS BIOLOGIQUES DU COMPLEMENT

- **INFLAMMATION**

- Via les anaphylatoxines **C3a** et **C5a**
- Les mastocytes, les polynucléaires basophiles et neutrophiles expriment à leur surface les récepteurs au C3a et C5a (CD88). La liaison de C3a et C5a à ces récepteurs entraîne:
 - => la libération d'**histamine**, d'**héparine**, de **tryptase**, de **kallikréine**, **ECF (eosinophilic chemotactic factor)** et la synthèse de **prostaglandines** et de **leucotriènes** par les mastocytes / basophiles
 - => un effet **chimiotactique** sur les polynucléaires neutrophiles

-II-

PATHOLOGIES ASSOCIEES À
UN DÉFICIT DU COMPLEMENT

DÉFICITS DU COMPLEMENT

- **Défaut de synthèse**
 - **déficit congénital d'un des facteurs**
 - **insuffisance hépatique grave**
- **Déperdition protéique massive** (syndrome néphrotique)
- **Consommation exagérée**
 - **momentanée** : infections aiguës
 - **chronique** : maladies à complexes immuns
 - **déficit congénital** d'une protéine régulatrice (Facteur I, Facteur H)
 - **cryoglobulinémie**

Manifestations cliniques	Facteur	Génétique
Maladies autoimmunes (MAI)	C1q	AR
	C1r	AR
	C1s	AR
	C2	AR
	C4	AR
Infections récurrentes	C2	AR
	C3	AR
	FH	AR
	FI	AR
	MBL	≠ haplotypes
Infections récurrentes à <i>Neisseria meningitidis</i>	C5	AR
	C6	AR
	C7	AR
	C8	AR
	properdine	XL
	FD	AR
Asymptomatique	C9	AR

DEFICITS CONGENITAUX

Manifestations cliniques	Facteur	Génétique
Angioœdème	C1-INH	AD
SHUa	FH	AR/D/C
	FI	AR/D/C
	CD46	AR/D/C
	C3	mutations "gain de fonction"
FB		
HPN	CD55(GPI)	XL
Atteintes rénales	maladies à complexes immuns, SHUa, Goodpasture, facteur néphritique	

Déficit en inhibiteur de la C1-estérase et angioœdème

- Œdèmes récidivants et transitoires, non inflammatoires, affectant la peau, les muqueuses gastrointestinales, et les muqueuses des voies respiratoires supérieures.
- Déficit **héréditaire** ou **acquis**

Déficit en inhibiteur de la C1-estérase et angioœdème

déficits héréditaires

- => **type I** (classique) (85 % des cas) : déficit de synthèse (mutations hétérogènes : "non-sense", décalage de la phase de lecture, région promotrice)
- => **type II** (variante) (15 % des cas) : synthèse normale ou même augmentée d'une protéine non fonctionnelle (mutations affectant le site actif de la protéine)

transmission autosomique dominante

fréquence: entre 1/50.000 et 1/100.000

Déficit en inhibiteur de la C1-estérase et angioœdème

Déficit acquis

- symptômes plus tardifs (> 40 ans)
- absence d'angioœdème dans la famille
- déficit secondaire à une consommation excessive du C1-INH
- le plus souvent associés à des désordres lymphoprolifératifs, et plus rarement à d'autres processus tumoraux, à des maladies autoimmunes, à des infections

Déficit en facteur H, facteur I, CD46, et syndrome hémolytique urémique atypique (SHUa)

- SHUa: affection sévère (jusque 25 % de mortalité) caractérisée par :
 - anémie hémolytique et thrombopénie
 - insuffisance rénale aigüe due à une **microangiopathie thrombotique**
 - conduit à une insuffisance rénale terminale dans plus de 50 % des cas, avec risque de récurrence élevé pour le greffon en cas de transplantation rénale
- On distingue le SHU typique associé à une diarrhée due à un E. coli entéro-hémorragique (produisant une Shiga-toxine) et le SHUa dans lequel on ne retrouve ni diarrhée, ni toxine

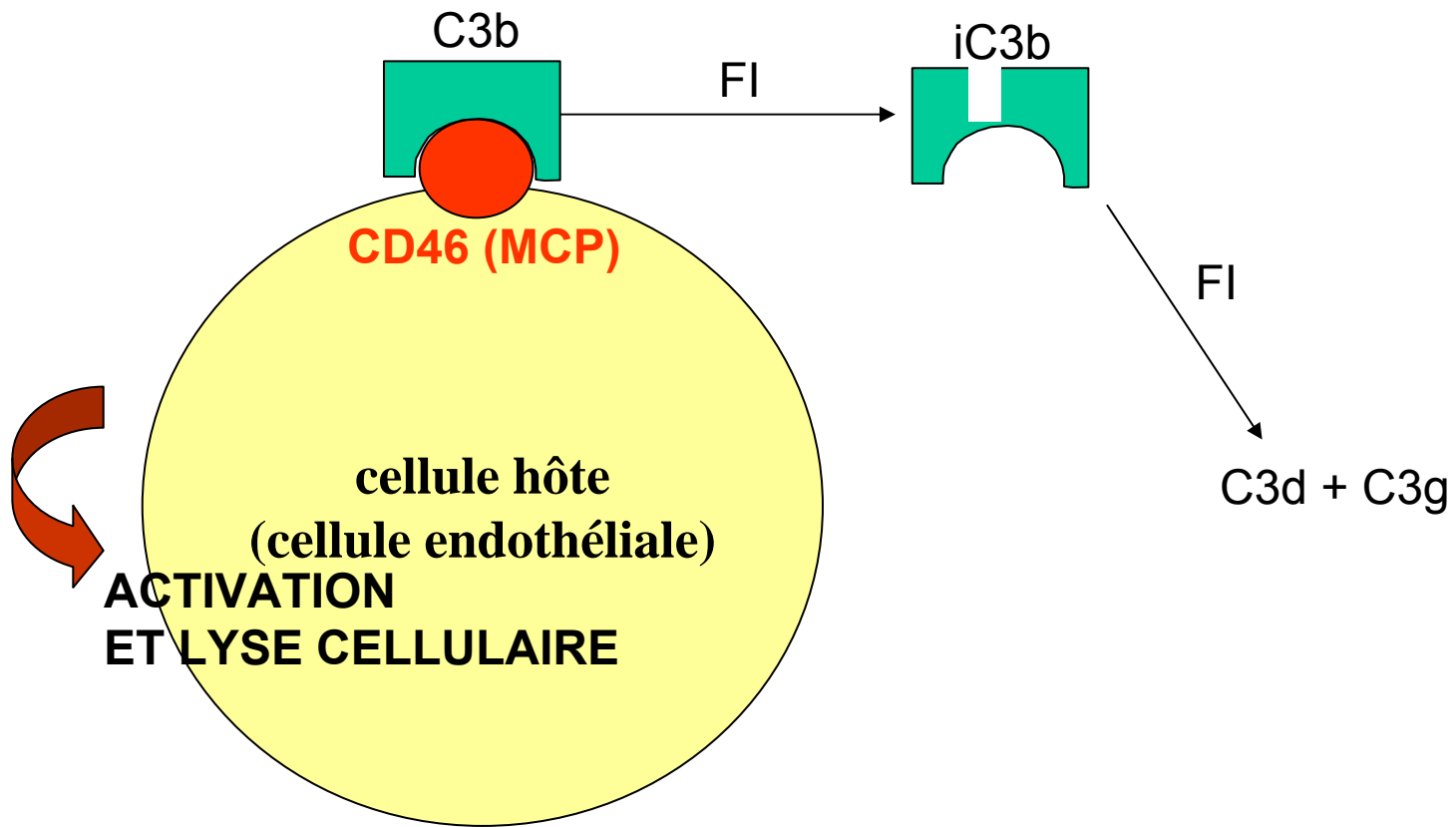
Déficit en facteur H, facteur I, CD46, et syndrome hémolytique urémique atypique (SHUa)

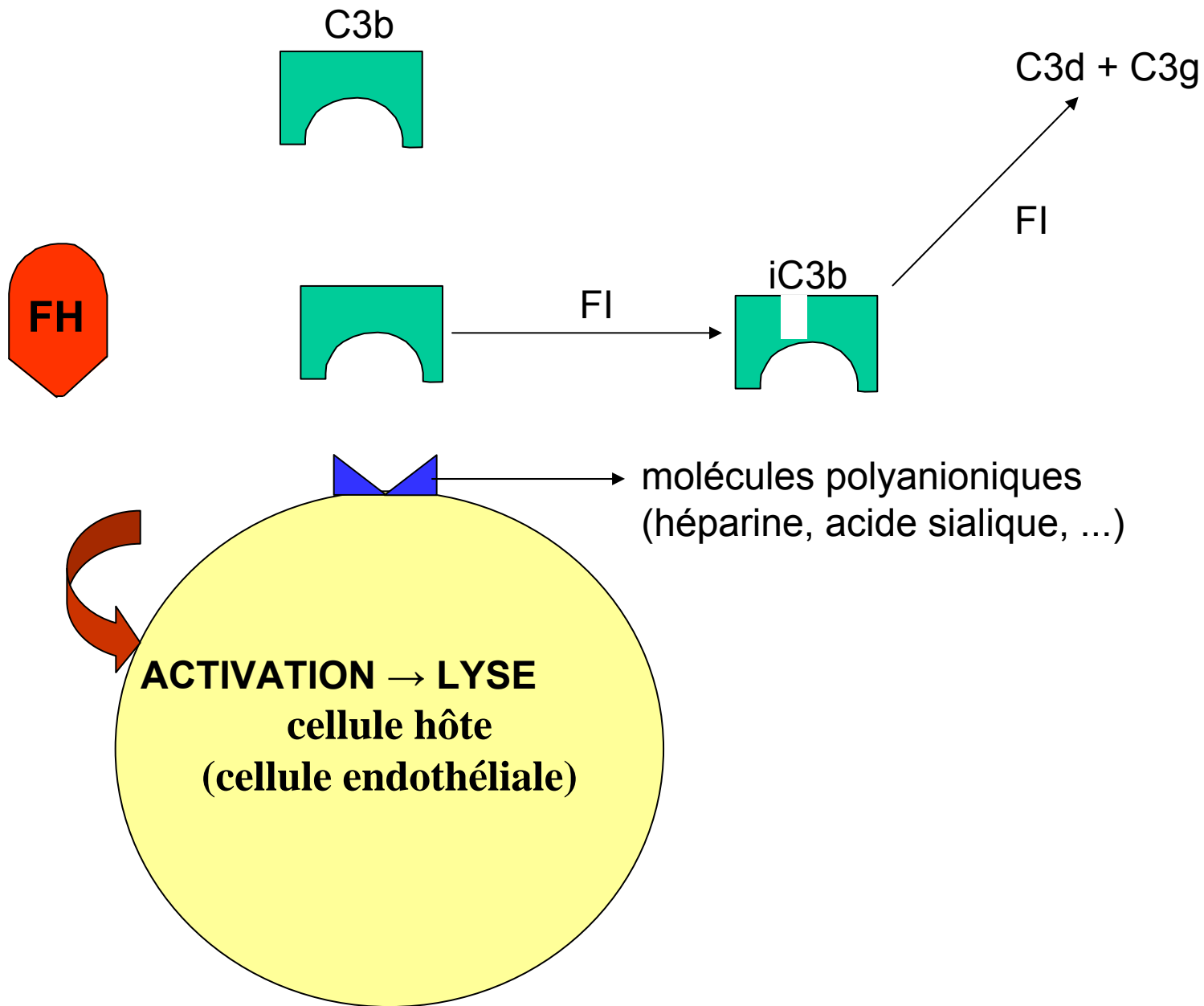
- Le SHUa est associé à un défaut de synthèse de protéines du complément dans plus de 50 % des cas, avec par ordre de fréquence décroissant:
 - Facteur H, CD46 (MCP), Facteur I
 - mutations "gain de fonction" du FB et du C3

le point commun est une **activation incontrôlée de la voie alterne du complément**

→ destruction de la cellule endothéliale => thrombus

→ hémolyse par fragmentation (schistocytes) et activation du complément





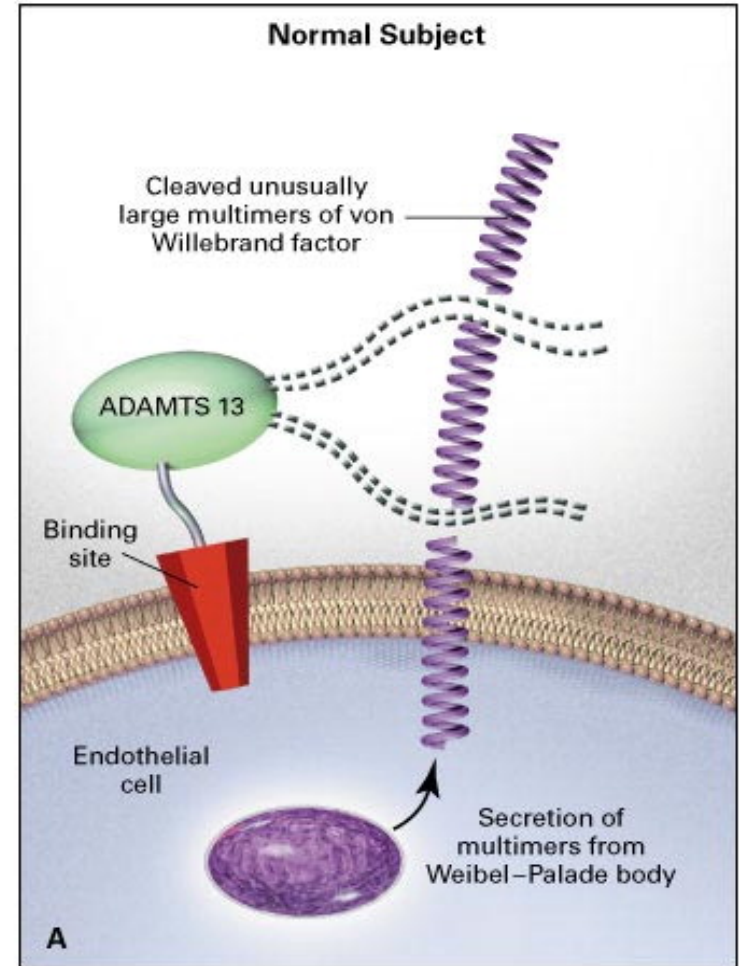
Microangiopathies thrombotiques

- Syndrome hémolytique urémique atypique = >**SHUa**
- Haemolysis-Elevated Liver Enzymes-Low Platelets => **HELLP Syndrome**
- **Formes Secondaires:** transplantation, cancer, VIH, induites par certains médicaments ...
- Syndrome anti-phospholipides
- Purpura thrombotique thrombocytopénique = >**PTT**

Purpura thrombotique thrombocytopénique

Microangiopathie thrombotique, due à un déficit fonctionnel en ADAMTS 13

ADAMTS 13 est une métallo protéinase qui clive les multimères larges du FVW. En cas de déficit en ADAMTS 13, les multimères larges restent intacts et se lient aux plaquettes activées, facilitant leur agrégation, et donc la formation disséminée de thrombi.



-III-

TESTS DE LABORATOIRE

Exploration du système du complément au laboratoire

Tests de screening :

CH50, C3, C3d, C4

Autres tests en fonction de la clinique :

- + **Voie alterne (AP50) et MBL** si un déficit est suspecté dans un contexte d'infections récurrentes
- + **Voie alterne, Facteur H** (concentration et activité), **Facteur I, CD46, ADAMTS 13**, dans un contexte de **MAT** !! avant plasmathérapie
- + **facteur néphritique (C3Nef/C4Nef)** en cas de **GNMP de type II** associée à une **lipodystrophie** (! C3 ↓↓ C3d ↑↑)
- + **C1-INH** (concentration et activité) et **C1q** dans un contexte d'**angioedème**

Voie classique

Voie alterne

C1q, r, s

C3b

C2

C4

Facteur D

Facteur B

Properdine

C3

C5

C6

C7

C8

C9

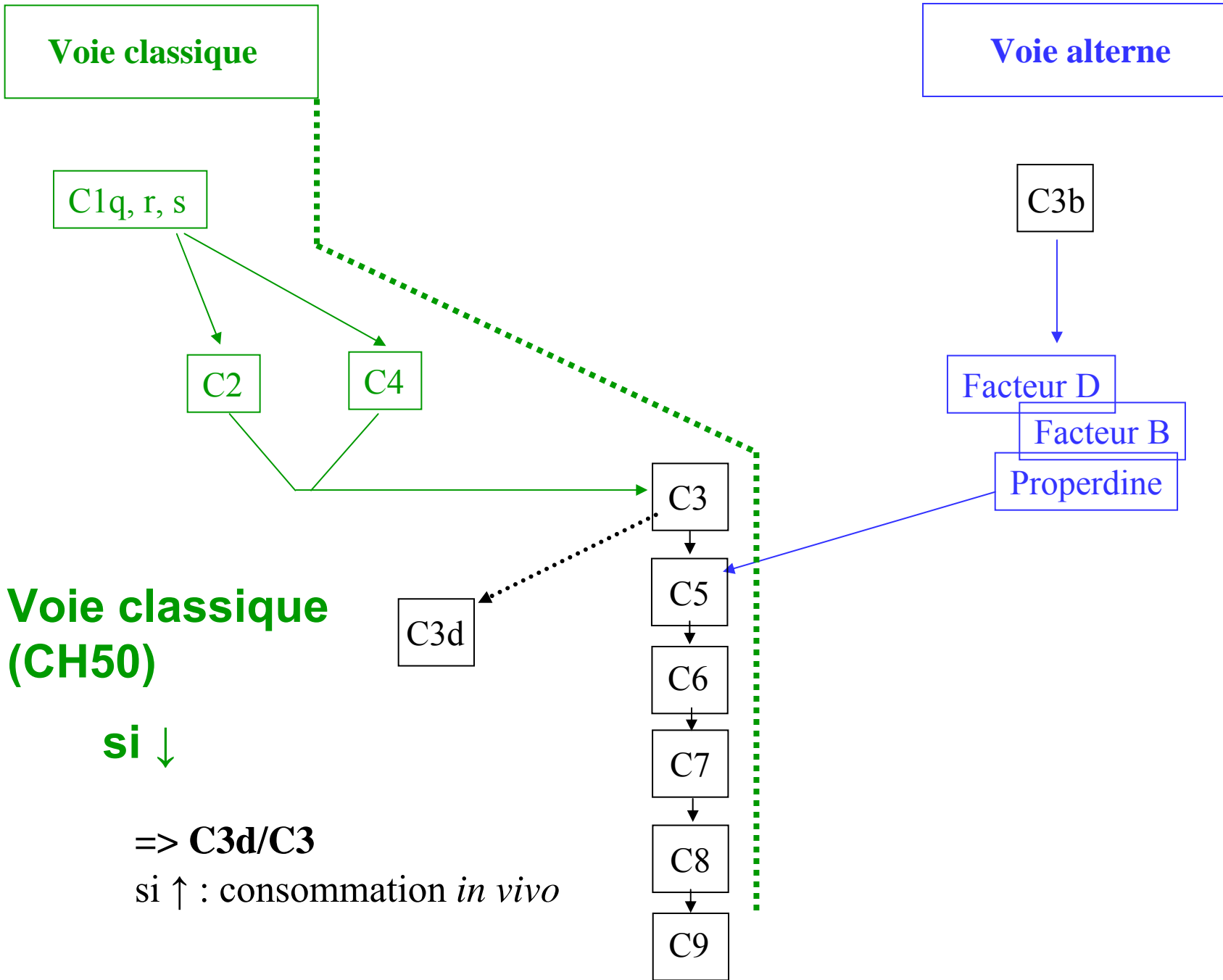
C3d

**Voie classique
(CH50)**

si ↓

=> C3d/C3

si ↑ : consommation *in vivo*



Voie classique

Voie alterne

=> dosage pondéral séparé des différents facteurs en fonction des résultats des tests hémolytiques

C1q, r, s

C3b

C2

C4

Facteur D

Facteur B

Properdine

CH50

Voie alterne

si ↓, déficit probable en C1 à C8 (C9)

si ↓, déficit probable en FB, FD, properdine, C3, C5 à C8 (C9)

C3d/C3 Normal

C3

C5

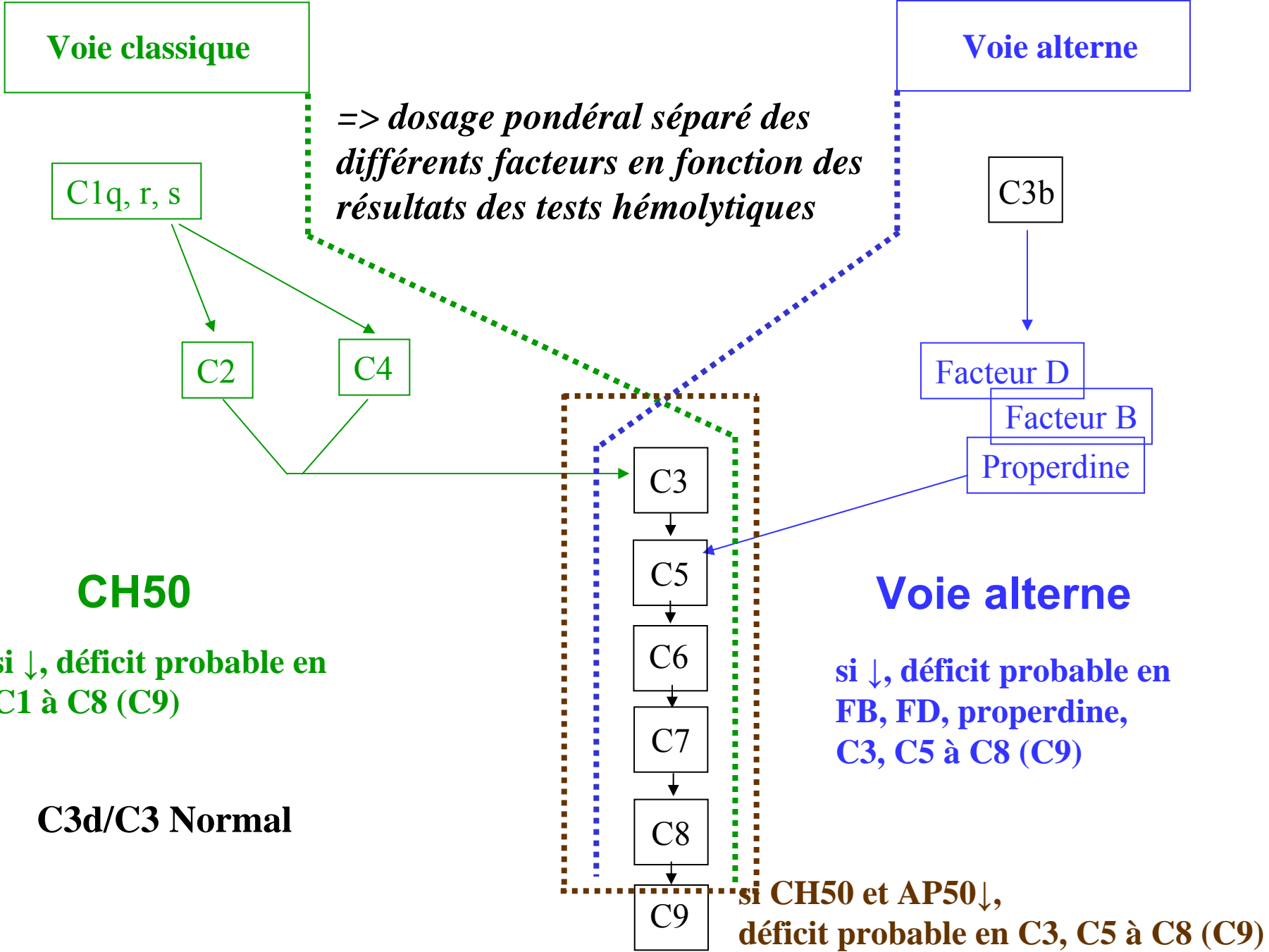
C6

C7

C8

C9

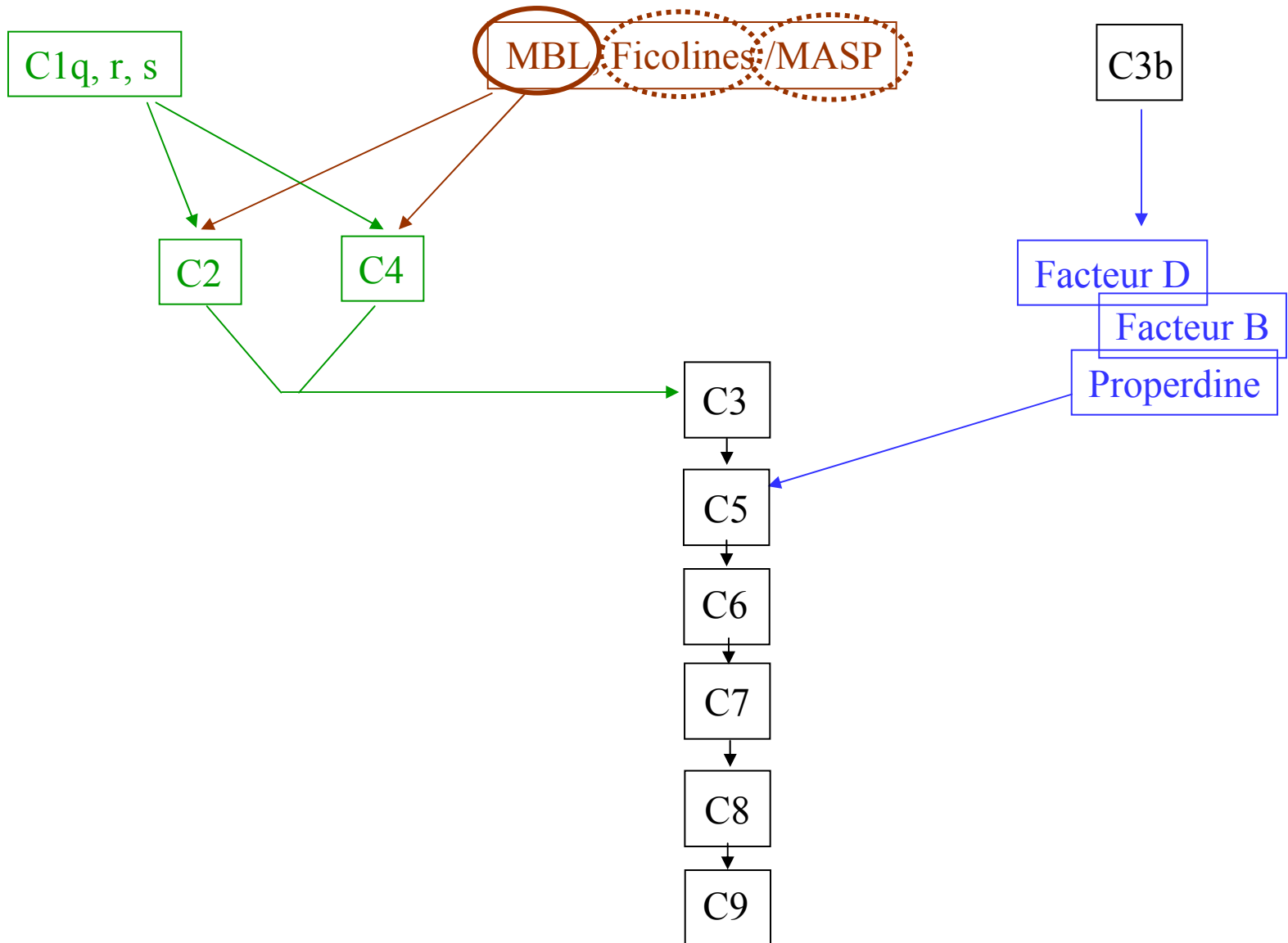
si CH50 et AP50 ↓, déficit probable en C3, C5 à C8 (C9)



Voie classique

Voie des lectines

Voie alterne



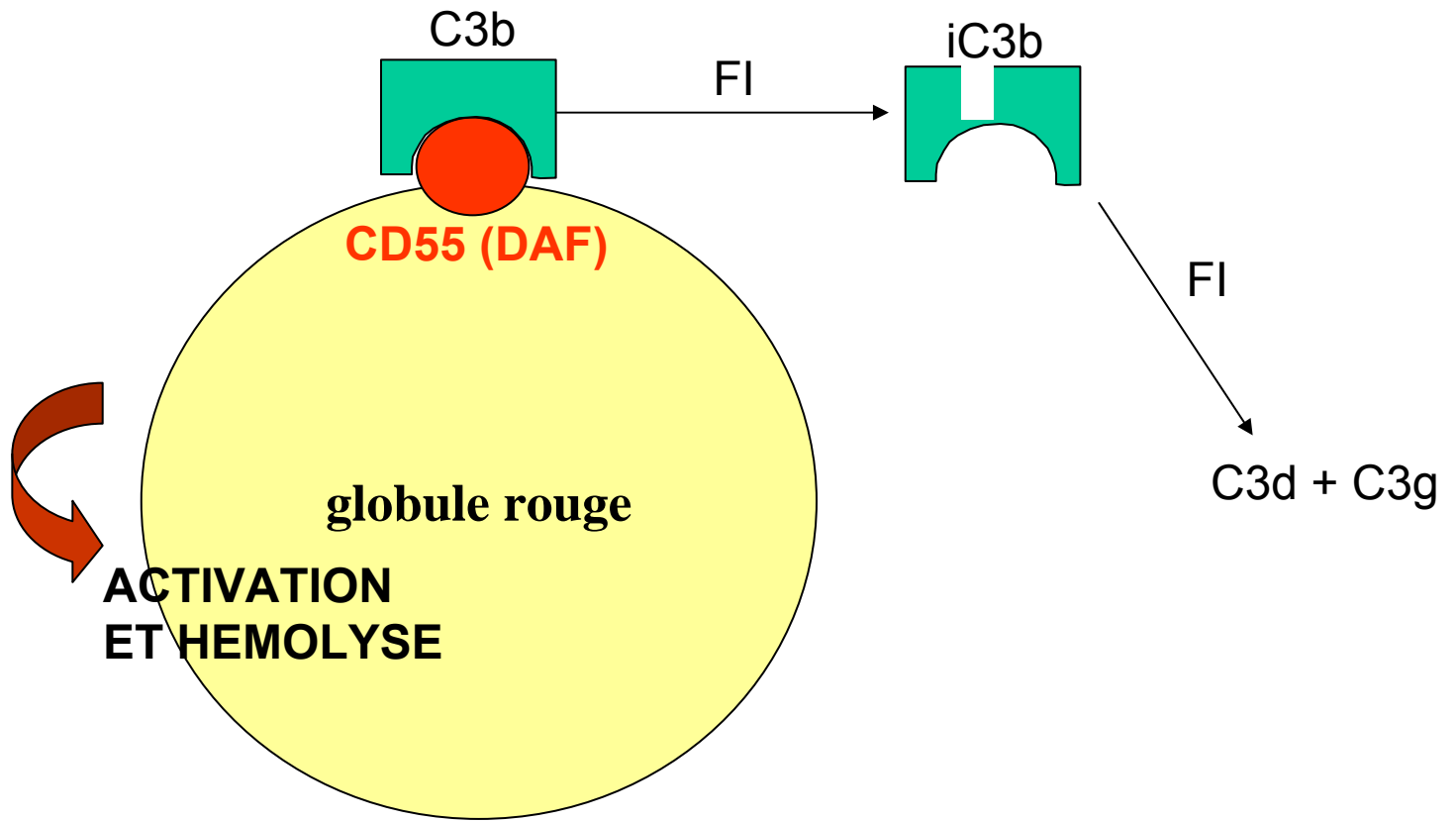
Déficit en inhibiteur de la C1-estérase et angioœdème

	Type I	Type II	Acquis
CH50	↓	↓	↓
C3	N	N	N ou (↓)
C3d / C3	N	N	N ou (↑)
C4	↓	↓	↓
C1-INH protéine	↓	N ou ↑	↓
C1-INH fonctionnel	↓	↓	↓
C1q	N	N	↓ (N)

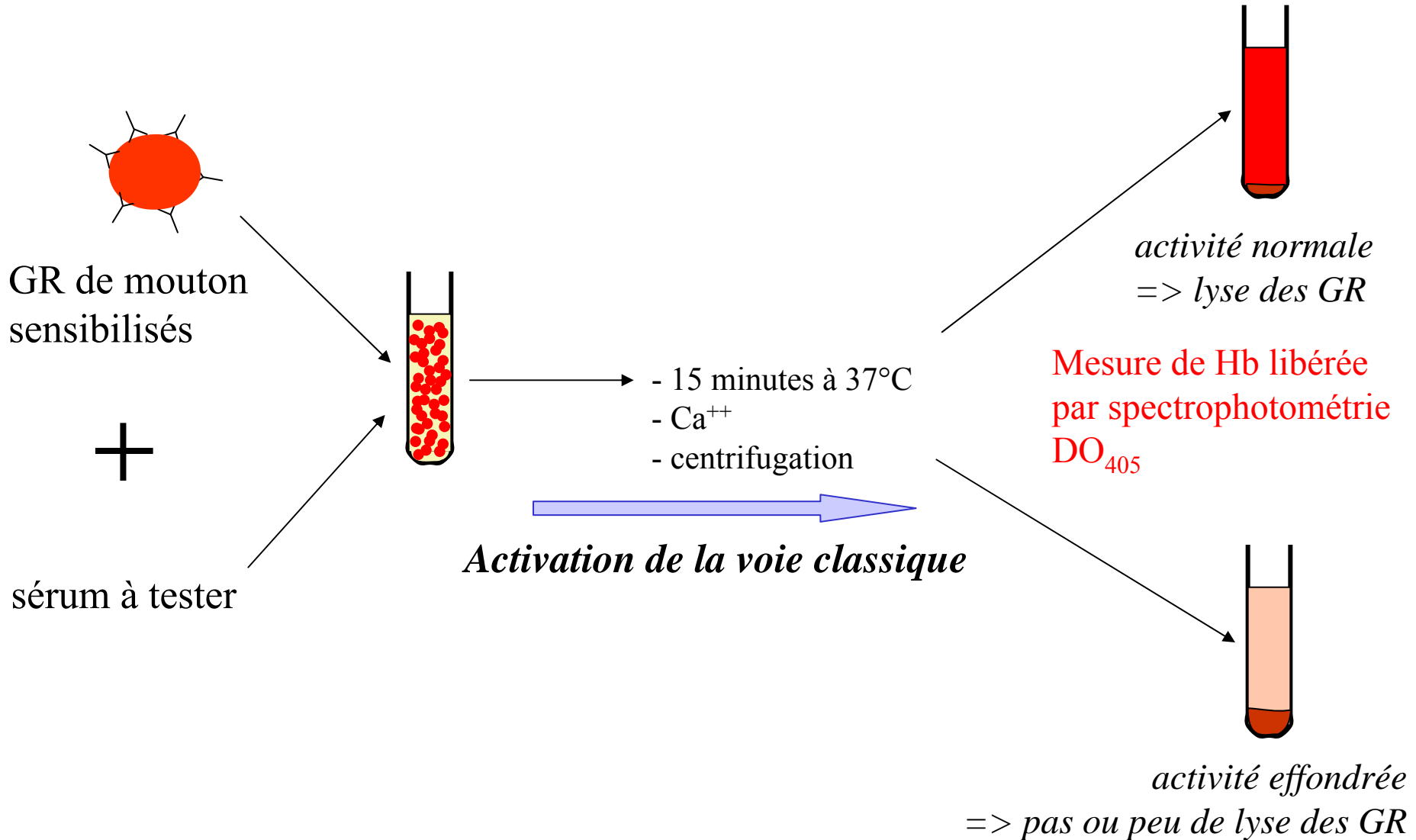
ANALYSIS	Paid by the patient	Blood sample	
Classical pathway (CH 50)	INAMI/RIZIV	serum (5 ml whole blood)	send at room temperature in the four hours that follow blood withdrawal, or centrifuge, collect and keep EDTA plasma, citrated plasma, and/or serum in three aliquots, at -20 °C for a few days, or at -80°C for a longer period
Alternative pathway (AP 50)	15 €		
Factor H concentration	30 €		
Factor H function	15 €		
Factor I concentration	30 €		
C3Nef / C4Nef	30 €		
Mannose binding lectin (MBL)	15 €		
C1q	13 €	5 to 10 ml EDTA whole blood	
C2	INAMI/RIZIV		
C3	INAMI/RIZIV		
C3d	INAMI/RIZIV		
C4	INAMI/RIZIV		
C5	30 €		
C6	30 €		
C7	30 €		
C8	30 €		
C9	30 €		
Factor B	30 €		
C1 esterase inhibitor, concentration	16 €		
C1 esterase inhibitor, function	INAMI/RIZIV		
ADAMTS 13	75 €	5 ml citrated whole blood	
CD46 (MCP)	INAMI/RIZIV	5 ml EDTA whole blood	send and keep at <u>room temperature</u>
CD55 (DAF)	INAMI/RIZIV		
CD59	INAMI/RIZIV		

Déficit GPI et HPN

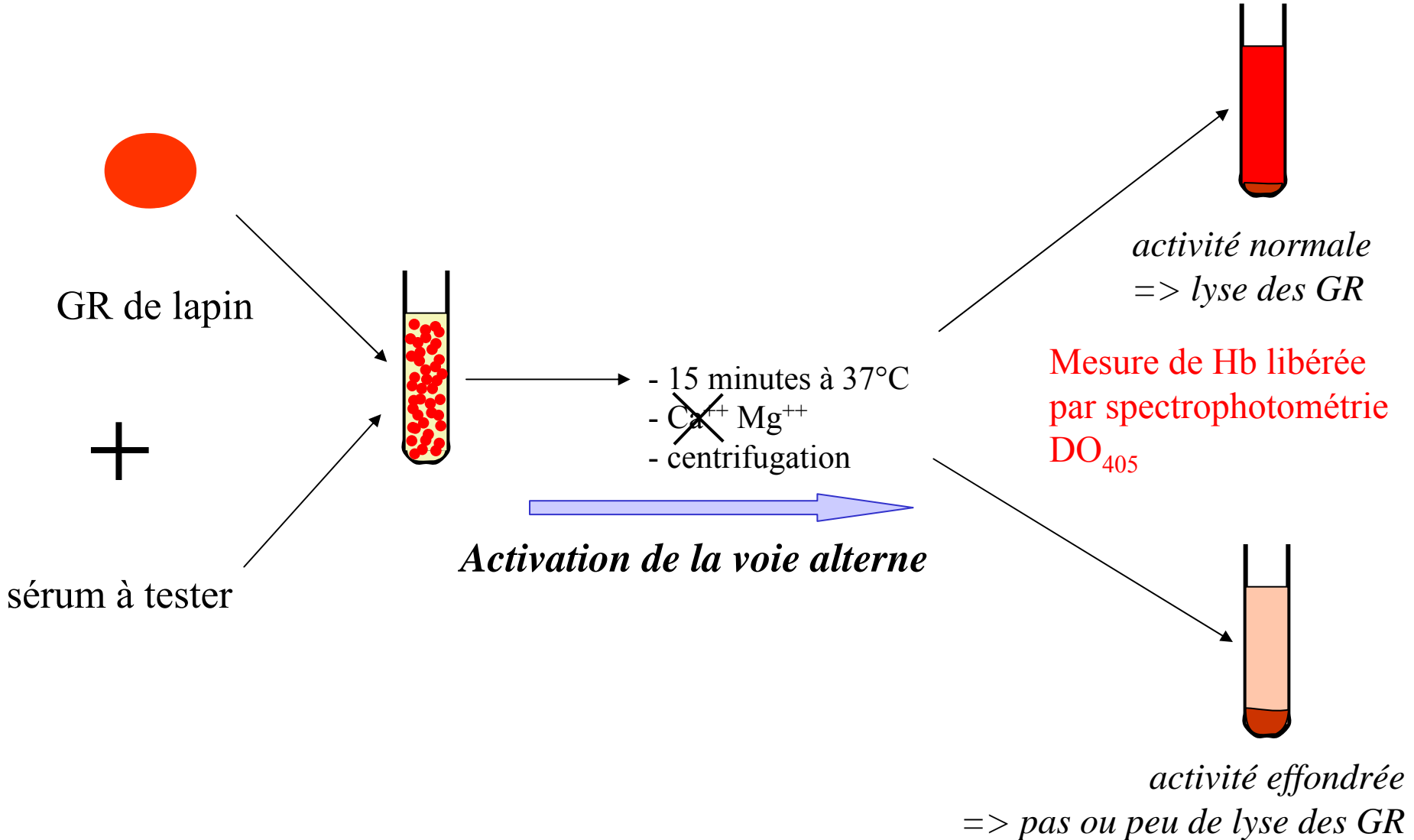
- **CD55 (Decay Accelerating Factor) et CD59 (Membrane Inhibitor of Reactive Lysis)**
 - mutation entraînant un déficit en glycosyl phosphatidylinositol (GPI)
 - GPI sert de glycolipide d'ancrage à différents récepteurs cellulaires dont CD55 et CD59
 - => défaut d'expression de CD55 et CD59
 - => activation incontrôlée du complément => hémolyse
 - => **Hémoglobinurie paroxystique nocturne**



Principe du CH50: exploration de l'activité hémolytique de la voie classique



exploration de l'activité hémolytique de la voie alterne



DEFICITS CONGENITAUX

Manifestations cliniques	Facteur	Génétique	
Maladies autoimmunes (MAI)	C1q	AR	LED dans plus de 90 % des cas décrits
	C1r	AR	déficits en C1r et C1s peuvent être concomitants (gènes voisins sur le chromosome 12p13).
	C1s	AR	
	C2	AR	1/10.000 à 1/20.000. LED et autres MAI entre 25 et 50 % des cas
	C4A	AR	Fréquence: 1% - Prédisposition à développer un LED (atteintes rénales)
Infections récurrentes	C2	AR	50% des cas: infections récurrentes à germes pyogènes (<i>H. Influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i>)
	C3	AR	pneumonie, méningite, septicémie,... conduisant généralement au décès en bas âge => rôle central du C3
	FH	AR	par consommation de C3 liée à l'activation incontrôlée du complément
	FI	AR	
	C4B	AR	Le plus souvent associé à des infections bactériennes diverses
	MBL	≠ haplotypes	fréquent : 12 % des Caucasiens, jusque 60% en Afrique subsaharienne
Infections récurrentes à <i>Neisseria meningitidis</i>	C5	AR	d'autres germes peuvent être impliqués !
	C6	AR	
	C7	AR	
	C8	AR	
	properdine	XL	
	FD	AR	
Asymptomatique	C9	AR	fréquent au Japon

DEFICITS CONGENITAUX

Manifestations cliniques	Facteur	Génétique	
Angioedème	C1-INH	AD	déficits héréditaires (types I et II) et acquis, et différent de type III
SHUa	FH	AR/D/C	activation incontrôlée de la voie alterne
	FI	AR/D/C	
	CD46	AR/D/C	
	C3		mutations de type "gain de fonction"
	FB		
HPN	CD55	XL	hémolyse par défaut de CD55 suite à l'absence de glycosyl phosphatidylinositol permettant l'ancrage du CD55 à la membrane cellulaire
Atteintes rénales			maladies à complexes immuns, SHU, Goodpasture, facteur néphritique