

L'évaluation du système du complément : un dépistage fonctionnel simplifié

E. Dayer, P. Meier, L. Arlettaz, Institut Central (ICHV) et Département de Médecine, CHVR, Hôpital du Valais, Sion

Quand Jules Bordet décrit en 1896, qu'un composant thermolabile (le **système du complément**) était nécessaire, en plus des anticorps pour lyser les bactéries et les globules rouges, il n'avait pas réalisé qu'il décrivait un élément effecteur essentiel du système immunitaire inné. Ces observations initiales ont été complétées par la découverte des multiples fonctions effectrices du complément. Ces fonctions sont liées aux produits de dégradation activés (anaphylatoxine, chimiotactisme, opsonisation et internalisation des bactéries, solubilisation des complexes, initialisation de la réponse humorale, lyse cellulaire)[1].

Bien que souvent décrit comme la première ligne de défense, les connaissances récentes ont mis en évidence le rôle subtil du complément dans le système de **surveillance et de triage**, favorisant soit l'élimination à bas bruit des débris cellulaires, sans danger pour l'organisme, soit l'activation des voies du complément et le déclenchement de la réaction inflammatoire. Dans le premier cas, un ensemble de protéines inhibitrices empêche l'initiation de la réaction inflammatoire [2].

Le plus souvent, l'activation du système du complément dépend de nombreux signaux de danger ou est associée à des pathogènes. Selon le type de signal, une des 3 voies d'activation est déclenchée. Ces 3 cascades enzymatiques se rejoignent en une voie terminale commune: le complexe d'attaque membranaire: CAM (C5-9) (voir figure jointe)[3].

Les 3 voies de reconnaissance (classique, des lectines et alterne) et leurs caractéristiques principales sont décrites dans le tableau suivant:

| Voie | Classique | Lectines | Alterne |
|-----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|
| Déclencheurs de la cascade | Antigènes-anticorps, pentraxines | Les mannoses répétées de surface | Contact de surface, latex, IgA. |
| Reconnaissance | C1q | Mannose Binding Lectin (MBL), Ficolin | Surface CH3(H2O) |
| Serine protéase initiale | C1s | MASP | Protéine D |
| Convertase de C3 | C4bC2a | | C3bBb |
| Inactivateur soluble | C1 inhibiteur, C4BP | | Facteur H/I |

Consommation versus déficit acquis ou génétique de facteur spécifique?

Les protéines du système du complément sont pour la plupart des protéines de la phase aiguë inflammatoire, qui sont synthétisées en grande quantité lors d'un stimulus inflammatoire.

Dans cette phase de la réponse immunitaire normale, le système du complément est activé pour recruter des cellules inflammatoires, lyser des bactéries, favoriser l'élimination des complexes antigènes-anticorps entre autre. L'incapacité de synthétiser en quantité suffisante un seul des facteurs du complément va avoir des conséquences fonctionnelles délétères pour l'organisme, comme des infections récidivantes, des précipitations locales dans les tissus de complexes immuns, etc...

Dans la pratique plusieurs mécanismes peuvent contribuer à diminuer l'activité fonctionnelle mesurable des 3 voies du complément:

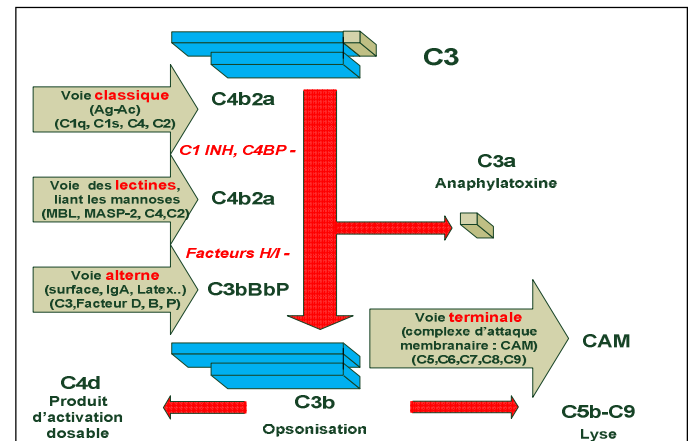
- **Consommation excessive** en présence d'un conflit majeur, antigène-anticorps (ag-ac), au début de la réponse immune (transitoirement dans la maladie sérique, vasculite, certaines glomérulonéphrites...). La consommation de la voie classique du complément est limitée à la phase aiguë de la maladie et mesurée par une diminution sérique de la capacité hémolytique de 50% des globules rouges (CH50).
- **Déséquilibre entre la capacité de synthèse et la consommation.** De nombreuses maladies auto-immunes impliquent un conflit ag-ac durable. L'équilibre entre la consommation effective et la capacité de synthèse est mesurée par le taux circulant de complément. Par exemple dans le lupus érythémateux systémique, la synthèse limitée

du composant C4 est souvent le facteur limitant se traduisant par une diminution de la voie classique du complément (CH50).

Le diagnostic d'une activation excessive du complément est évalué par la présence simultanée de produits de dégradation (C4d).

- **Déficit congénital ou acquis d'un composant activateur ou inhibiteur.** Par exemple, dans le déficit congénital en C1 inhibiteur, la voie classique est consommée car la maîtrise de son activation n'est pas contrôlée par le C1 inhibiteur (C1 INH) [3].

Schéma des 3 voies d'activation du complément:



Le dépistage fonctionnel des 3 voies du complément est désormais disponible et permet l'appréciation globale de son fonctionnement.

Indications à l'évaluation de l'activité du complément

- Angioedème non prurigineux (Voie classique ↓ ; déficit en C1 INH) [4]
- Lupus érythémateux systémique (Voie classique ↓, C4d; consommation ou déficit congénitaux)
- Infections à répétitions (Voies classique, des lectines ↓ ; en particulier germes encapsulés) [5]
- Glomérulonéphrites (Voies classique, alterne ↓, plusieurs tableaux différents) [6]
- Conflits immuns majeurs (maladies sériques, syndrome urémique hémolytique...). Voies classique et/ou autres voies ↓
- Déficit génétique en facteur spécifique (variable, plus rares...)[4]

Analyses de laboratoire

- **Dépistage:** Exploration fonctionnelle du complément: Voies classique (CH50), alterne (AP50) et des lectines (MBL50) sur sérum *
- **Suivi:** Voie classique fonctionnelle seule (CH50) ou autre si adéquat *
- **Dosage quantitatif de facteur spécifique:** C3, C4, C1 inhibiteur, C4d*...
- **Dosage fonctionnel de facteur spécifique :** C1 inhibiteur...*

* voir indications pour prélèvement, pré-analytique et facturation sur les site www.hopitalvs.ch/ liste des analyses.

Références

- [1] Caroll M., Sim R. Complement in health and disease. Adv Drug Deliv Reviews 2011; 63: 965-975.
- [2] Ricklin D. Modulation of the alternative complement pathway C3 convertase in health and disease and therapy. Immunobiology 2012; 217:1057-1066.
- [3] Seelen M.A., et al. Functional analysis of the classical, alternative, MBL pathways of the complement system. J Immunol Meth 2005; 296:187-198.
- [4] Pettigrew D H, et al Clinical significance of complement deficiencies. Ann. N. Y. Acad. Sci 2009; 1173:108-123.
- [5] Eisen D. Mannose-binding lectin deficiency and respiratory tract infection. J innate Immunity 2010; 2:114-122.
- [6] Bombak A., Appel G. Pathogenesis of C3 glomerulopathies and reclassification of MPGN. Nature Review Nephrology 2012 oct.

Personnes de contact

Dr Eric Dayer eric.dayer@hopitalvs.ch
Dr Lionel Arlettaz lionel.arlettaz@hopitalvs.ch