

EXPLORATION DU COMPLÉMENT

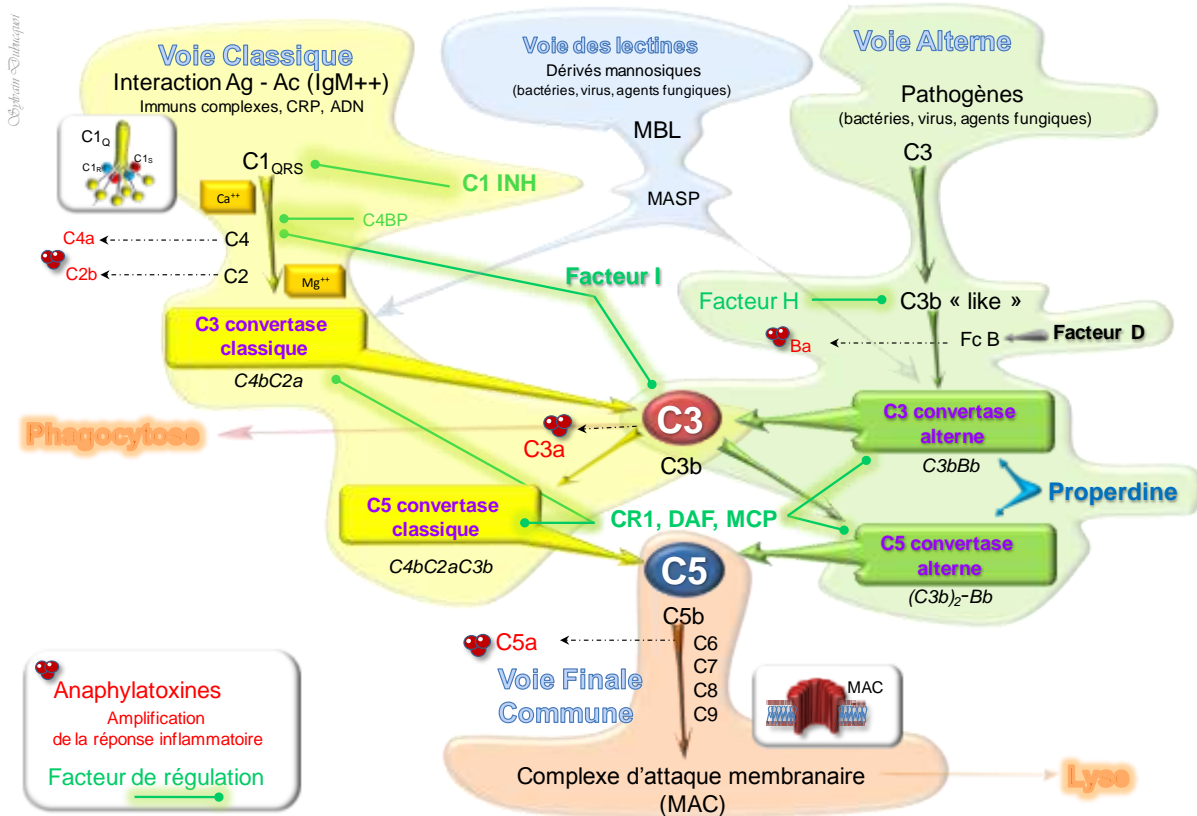
OBJECTIFS de la PRESCRIPTION

L'exploration du complément peut être indiquée dans le cadre de :

- 1) suspicion de **déficit en protéines du complément**. Ceux-ci se révèlent de différentes manières : des infections, mais aussi des manifestations liées à un défaut de contrôle de l'activation du système du complément. C'est le cas de l'angioedème à bradykinine ou du syndrome hémolytique et urémique.
- 2) certaines pathologies (lupus), perturbations biologiques (cryoglobuline), ou manifestations post infectieuses qui s'accompagnent d'une **consommation des protéines du complément**. En apprécier la mesure peut être proposé dans la démarche diagnostique ou de suivi de ces pathologies.

L'exploration (de première intention) du système du complément combine un **test fonctionnel** (CH50 ou « complément total ») et des **dosages quantitatifs et ciblés** des protéines C3c et C4 ; accessoirement de l'inhibiteur de la C1 estérase. Le test fonctionnel **CH50** explore les composés de la **voie classique** (C1_{QRS}, C4 et C2), le C3 et les composés de la voie finale commune (C5-C9).

BIOPATHOLOGIE



Le système du complément se compose d'une trentaine de protéines (solubles ou membranaires), produites par le foie, les macrophages et les cellules intestinales. L'activation de ce système se fait en cascade, révélant de proche en proche de nouvelles activités enzymatiques. Les composés circulent sous forme de pro-enzymes inactivés. On distingue **3 voies d'activation** :

- La **voie classique** s'active en présence d'immuns complexes et d'ions bivalents. Elle conduit à la formation des convertases (C3 et C5) « classiques ». Elle est principalement régulée par l'inhibiteur de la C1 estérase (C1s), facteur qui empêche son activation spontanée.
- La **voie alterne** : voie ancestrale, s'active spontanément, le C3 étant un composé hautement instable. La présence d'un agent pathogène, incapable d'inhiber le composé C3 pro-actif (« C3b like ») conduit son association avec le facteur B, rendant ce dernier instable à l'action du facteur D et générant la C3 convertase alterne et secondairement la C5 alterne. La properdine est un acteur essentiel d'amplification, renforçant les fonctions des C3 et C5 convertases alternes, en les stabilisant.
- La **voie des lectines** fait intervenir une protéine structurellement très proche du C1q, la Mannose binding lectin (MBL) qui, alors qu'elle interagit avec des dérivés mannosiques à la surface des agents pathogènes peut interagir avec soit la protéine MASP-1 (MBL Associated Serine protease) qui assure des fonctions proches de celles du C1, clivant le C4 et le C2, soit la protéine MASP-2 qui clive directement le C3, et amplifie l'activation de la voie alterne.
- Toutes ces voies se rejoignent au niveau du composé C5, pour constituer la voie finale commune avec la formation du Complexe d'attaque membranaire (MAC) à l'origine de pores qui se fichent dans la membrane des particules à lyser.

La régulation du système du complément est un phénomène essentiel pour limiter dans le temps et l'espace l'action de ce mécanisme de défense. Beaucoup de pathologies associées au système du complément sont liées à une anomalie de ces mécanismes de régulation. On distingue les facteurs solubles spécifiques de la voie classique et ceux de la voie alterne (le Facteur H, pour cette dernière). Le facteur « I », dégrade les facteurs C3 et C4 en molécules inactives (« iC_{3/b} ») et dissocie les « convertases ». Il est renforcé dans son action par des récepteurs membranaires comme le récepteur pour le complément de type 1, le facteur MCP ou le facteur DAF, mais aussi le facteur H (voie alterne) ou la C4BP (voie classique). On se rappellera qu'un déficit en facteur DAF (mais aussi CD59) peut être responsable d'**hémoglobinurie nocturne paroxystique**.

INDICATIONS (principales) de la RECHERCHE

- Infections

- Précoces, sévères, à pyogènes : déficit en composé C3 (rare +++)
- Méningées, touchant autant les filles que les garçons : **déficit en composés C5, C6, C7, C8, C9**
- Méningées, touchant les **garçons** : déficit en **properdine**.

- Manifestations systémiques

- Syndrome hémolytique et urémique **atypique** (non lié à une toxi-infection alimentaire à *E. coli* O157:H7 production de vérotoxine) : **déficit en facteur H, I** ou MCP (CD46).
- Syndrome de Barraquer Simons (lipodystrophie) et glomérulonéphrite membranoproliférative de type III : recherche d'un « nephritic factor » (**C3Nef**).
- **Lupus** érythémateux systémique ; **cryoglobuline** : **réduction** du CH50 et du facteur C4 par activation de la voie classique (le taux de C3 reste généralement dans les valeurs normales, sauf en cas d'activation majeure).
- **Angioedème à bradykinine** (déficit, quantitatif ou fonctionnel, en inhibiteur de la C1 estérase).
- Un angioedème peut se révéler après 40 ans, on parle alors d'**angioedème acquis**. Il peut révéler des pathologies comme une dysglobulinémie monoclonale, une néoplasie, une maladie auto-immune.

De manière générale, **les déficits en protéines du complément sont rares** hormis pour le C2 (mais il est fréquemment asymptomatique).

RECOMMANDATIONS PRÉANALYTIQUES

Attention : le **complément s'active *in vitro*** ! (sur tube sec +++)

- Prélèvement : tube EDTA 5 mL ou 2 aliquotes de plasma (2 x 500µL) conservées à +4°C.
- Transport : rapide au laboratoire.

VALEURS NORMALES (seuil, spécificité, type d'unités)

Les valeurs normales sont **dépendantes** du **fournisseur** de réactifs et de la **méthode de dosage mise en œuvre**. Pour le CH50, la méthode de référence reste la méthode hémolytique avec des **valeurs physiologiques comprises entre 70 et 130%**. Cette méthode tendra probablement à disparaître au profit d'approches plus automatisées.

Pour les protéines ci-dessous, les valeurs normales ne sont données qu'à titre indicatif. Elles ont été estimées dans notre laboratoire :

Voie classique	Voie alterne
C1 _{inh} : 170 à 570 mg/L	C3c : 800 à 1800 mg/L
C1 _q : 110 à 200 mg/L	Facteur B : 90 à 320 mg/L
C4 : 150 à 450 mg/L	

On estime que le **nourrisson** atteint les valeurs physiologiques adultes vers l'âge de 3 mois.

INTERFÉRENCES

- Les sérums hyperlipémiques sont sources de surestimation des dosages de protéines C3c et C4.
- On se rappellera que le foie est le siège principal de la synthèse des protéines du complément. Une insuffisance hépatique conduira naturellement à une réduction des taux de C3c et C4 et donc du CH50.
- Certaines protéinuries (modérées) s'accompagnent d'une fuite de C3.

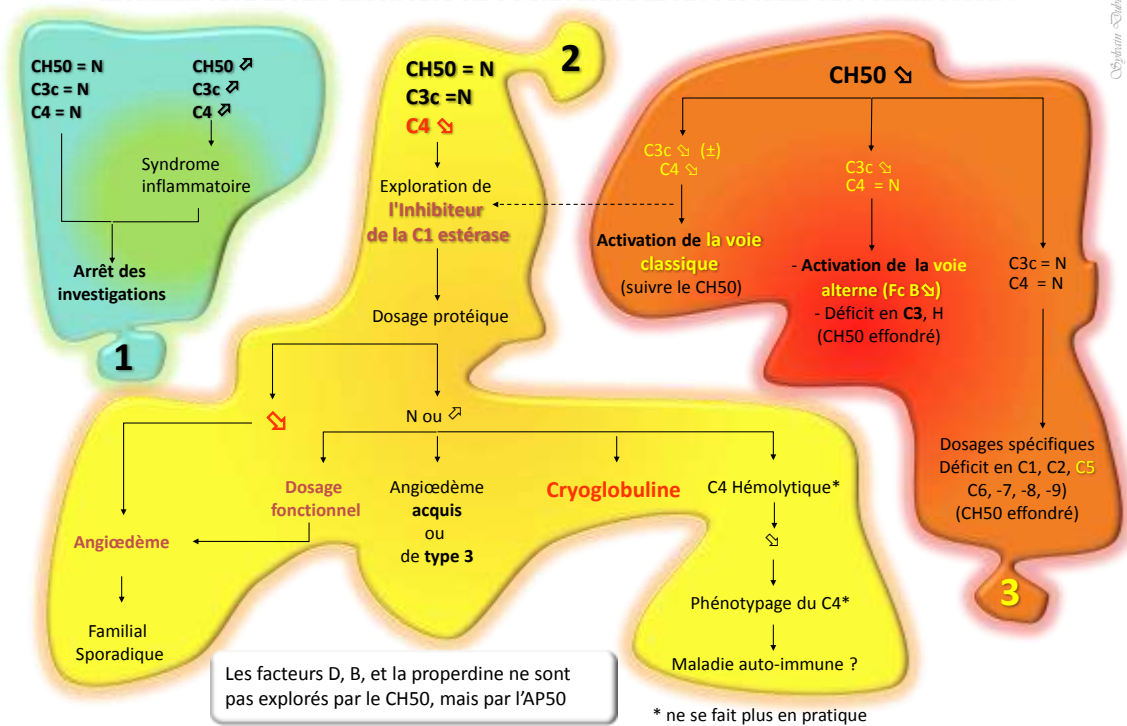
LE SAVIEZ-VOUS ?

- À la fin du XIX^{ème} siècle, Paul Ehrlich, scientifique allemand et père de l'immunologie, nomma « complément », un composant thermolabile présent dans le sang qui « complétait » l'action des récepteurs (« Amboceptors ») de l'immunité.
- L'appellation OANH (Œdème AngioNeurotique Héritaire) a été abandonnée. En effet, dans cette pathologie, il n'y a pas de composante « neurotique » et elle n'est pas toujours héréditaire. On évoque désormais l'angioedème à bradykinine, pour le distinguer de l'angioedème histaminique.
- L'exploration minimale du complément passe par le dosage combiné du CH50, du C3c et du C4. Sans les résultats de ces 3 paramètres, il est impossible de proposer une interprétation médicale.
- On dose (généralement par néphélométrie ou turbidimétrie) la protéine C3c, fragment le plus stable de la protéine C3.
- Un CH50 indosable alors que les taux de C4 et de C3c sont normaux justifie du dosage des facteurs de la voie finale commune pour ne pas méconnaître un déficit associé au risque de méningite. Celui-ci peut être prévenu par la vaccination (pour certains sérogroupes du méningocoque).
- Le C9 ne fait que renforcer l'activité hémolytique du C8. Un Déficit en C9 peut donc s'accompagner d'une activité CH50 mesurable (~50% du taux physiologique).

- On dispose désormais de médicaments contrôlant l'action du complément ou remplaçant une molécule défaillante :
 - o Le BérinertND est la fraction purifiée de l'inhibiteur de la C1 estérase.
 - o L'icatibant est un agoniste partiel du récepteur de type 2 pour la bradykinine. Il limite l'action de celle-ci sur son récepteur, permettant de contrôler la génération d'un œdème inflammatoire même s'il est indépendant d'un déficit en inhibiteur de la C1 estérase.
 - o L'eculizumab (SolirisND) est un anticorps monoclonal bloquant l'action du C5. On le propose en traitement de l'hémoglobinurie nocturne paroxystique, mais aussi pour tenter de contrôler la défaillance des mécanismes de contrôle par déficit en facteur H, I ou MCP.
- Des micro-organismes ont développé des systèmes de résistance à l'action du complément. Ainsi la formation d'une capsule qui empêche l'activation de la voie alterne (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*). À l'inverse d'autres microorganismes interagissent avec des protéines du complément pour pénétrer les cellules de l'hôte (*Trypanosoma cruzi*, *Candida albicans* ou les virus du groupe Herpès).
- Outre le complément, 3 autres systèmes participent aux mécanismes de défense et de l'inflammation : le système contact, la coagulation et la fibrinolyse. Ces 4 systèmes sont intimement liés.

LOGIGRAMME d'INTERPRÉTATION et de VALIDATION

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS DE L'EXPLORATION DU SYSTÈME DU COMPLÈMENT



NOMENCLATURE – REMBOURSEMENT

- CH50 : B30
- C3c, C4, Inhibiteur de la C1 estérase : B25 à l'unité

RÉFÉRENCES

-Pr Hatron *Médecine interne* Éditions Masson 2005

REMERCIEMENTS

Rédacteurs : Mesdemoiselles Bertille Mullie, Élodie Lebretonchel Caroline Broutin, Camille Paris, et Cécile Bassan, Internes. **Correcteur :** Dr Sylvain Dubucquoi. **Relecteurs :** Drs Vincent Elsermans et Séverine Brabant.

Correspondance sylvain.dubucquoi@chru-lille.fr
 Institut d'immunologie du CHRU de Lille.
 Centre de Biologie Pathologie Génétique Médicale
 1 Bd du Professeur Leclercq, 59037 Lille