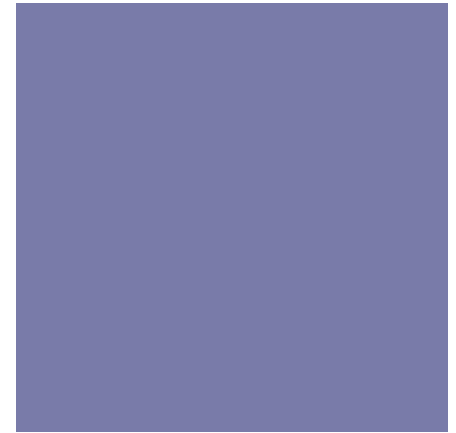




Damien AMOUYEL  
Service d'immunologie  
CHRU Lille  
Novembre 2012



## Les pathologies liées au déficit en protéines du complément



# Rappels sur le complément

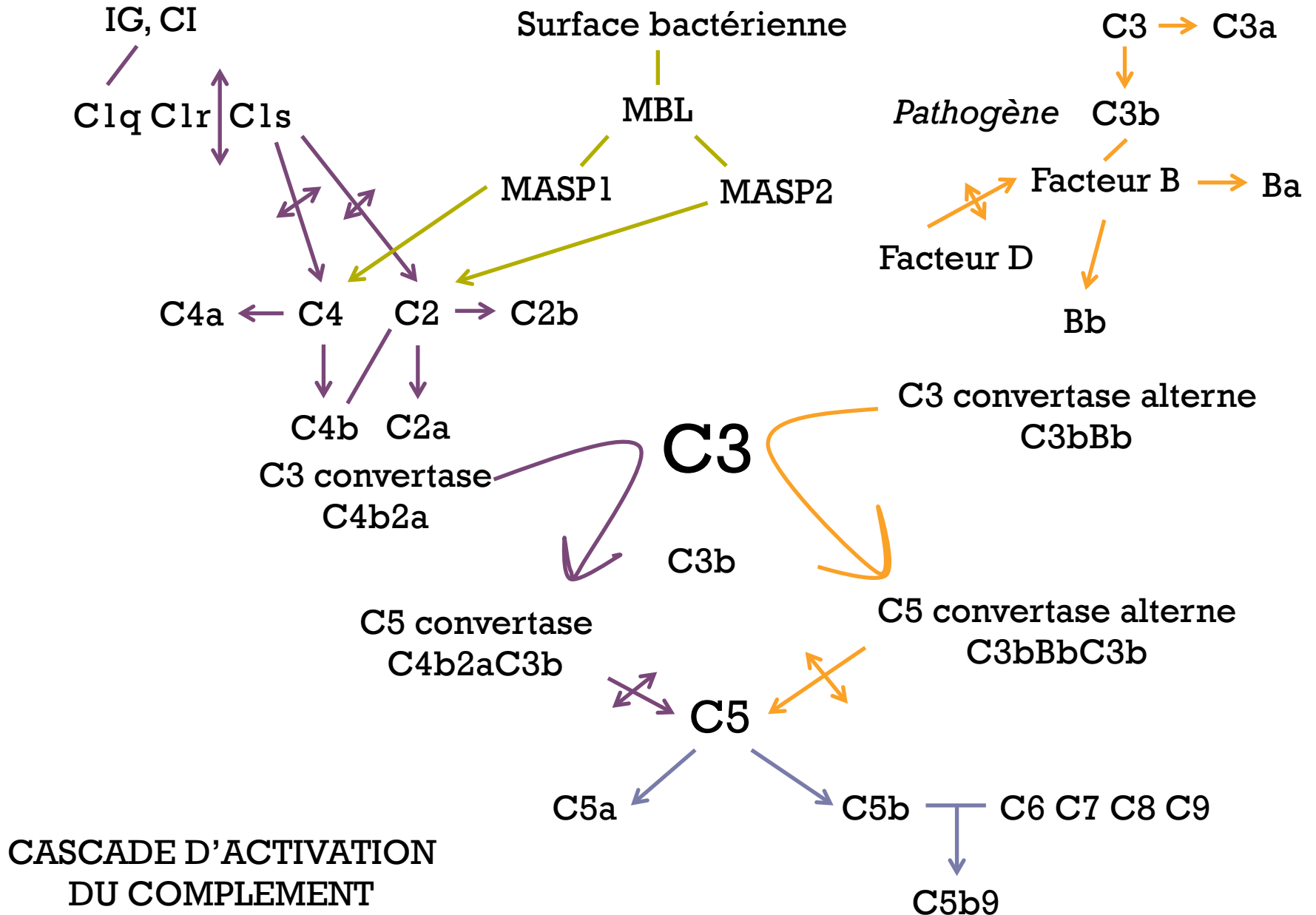


- Ensemble de protéines plasmatiques et membranaires s'activant par une cascade de protéolyses enzymatiques et participant à la réponse immunitaire innée non spécifique.
- Il a pour objectifs
  - la lutte contre les agents infectieux (opsonisation, recrutement de cellules inflammatoires, lyse direct des pathogènes, phagocytose)
  - l'élimination des complexes immuns (opsonisation, transport vers le foie par hématies CR1, phagocytose)
  - le contrôle de la réponse immune adaptative (stimulation de la réponse Ac, stimulation mémoire immuno)

Voie classique

Voie des lectines

Voie alterne



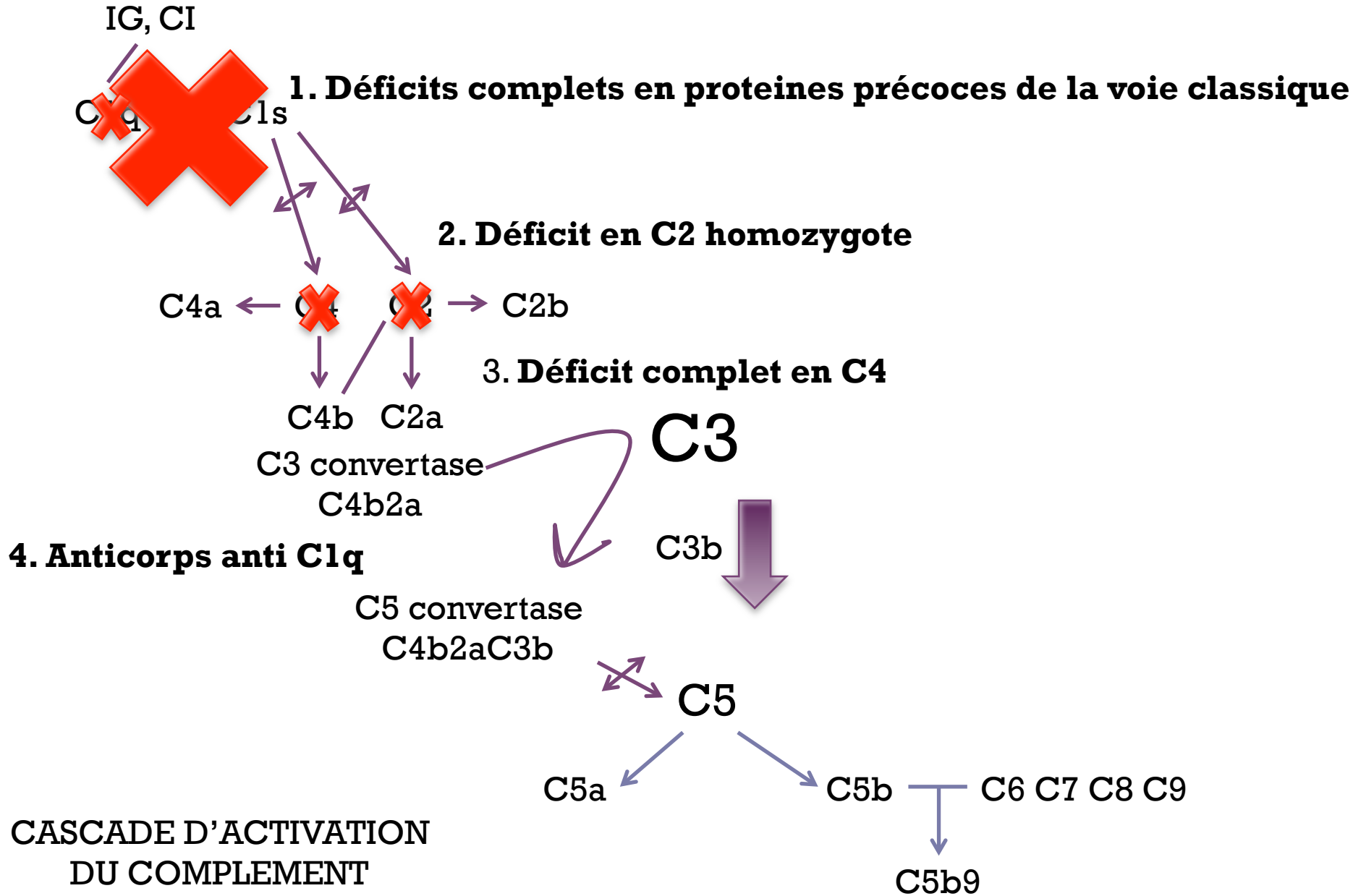


# Les déficits en protéines de la voie classique



- Diminution de l'élimination des complexes immuns
- Apparition de pathologies à complexes immuns
  - Lupus érythémateux disséminé et syndromes apparentés
  - Cryoglobulinémie
  - Vascularites
  - Connectivites
- Diminution de la formation de C3b
  - Pas d'opsonisation
  - Pas de fixation sur le récepteur CR1 des hématies
  - Pas de transport des complexes vers le foie
  - Pas d'élimination par les cellules de Küpfer, ou macrophages.
- Sensibilité accrue aux infections à bactéries encapsulées (S. pneu)

# Voie classique





# Les déficits en protéines de la voie classique



## 1. Déficits complets en protéines précoces.

- Déficits immunitaires rares, déficit en C1q
- > 90 % de LED et syndromes apparentés
- Fréquent chez les patients d'origine turque
- Déficits en C1r et C1s : 55% de LED



# Les déficits en protéines de la voie classique



## 2. Déficit homozygote en C2

- Déficit immunitaire le plus fréquent chez les Caucasiens
- 10 à 30 % de LED
- Délétion de 28 pb de l'intron 6 codant pour le C2
- Décalage du code de lecture et survenue d'un codon STOP prématuré au niveau de l'exon 7.
- Un déficit hétérozygote ne semble pas être associé à une augmentation de risque de développer une maladie autoimmune



# Les déficits en protéines de la voie classique



## 3. Déficit complet en C4

- Déficit immunitaire exceptionnel
- 75 % de LED
- 4 gènes : C4A et C4B dont les 2 allèles sont coexprimés
- Un déficit homozygote en C4A est plus à risque de développer une maladie autoimmune qu'un déficit hétérozygote
- Mécanismes de recombinaisons génétiques, délétions de paires de bases.





# Les déficits en protéines de la voie classique

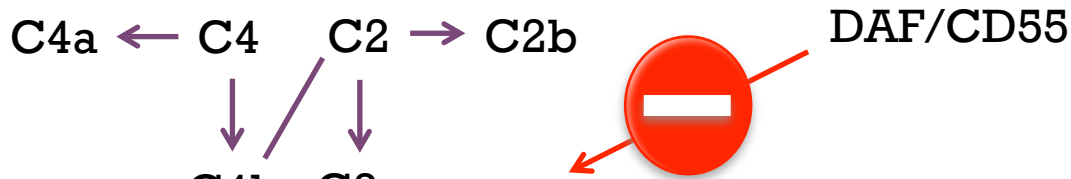
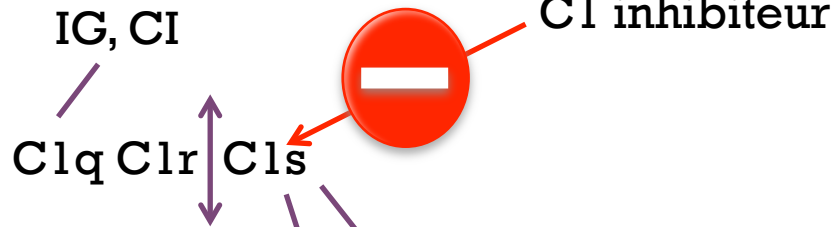


## 4. Anticorps anti-C1q

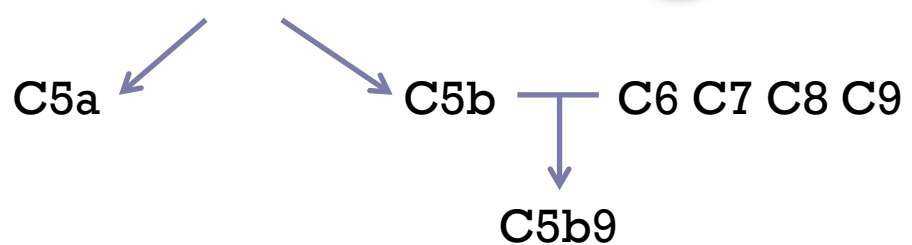
- Développement d'autoanticorps (IgG), dirigés contre la région « collagen like » de C1q.
- Pas d'implication directe dans l'activité de la maladie
- Jouent un rôle dans l'atteinte rénale lupique.
- Glomérulonéphrites par accumulation de corps apoptotiques non éliminés par C1q.

Voie classique

**5. Déficit en C1 inhibiteur**



**6. Déficit en CD55 et 59**



CASCADE D'ACTIVATION  
DU COMPLEMENT



# Les déficits en protéines de la voie classique



## 5. Déficit en C1 inhibiteur

- Angioedème bradykinique héréditaire ou acquis
- Le C1 inhibiteur régule la conversion prékallikréine en kallikréine dans la cascade de coagulation.
- Augmentation de la kallikréine, puis augmentation de la bradykinine.
- Augmentation de la perméabilité vasculaire et apparition d'œdèmes sous cutanés et muqueux.



# Les déficits en protéines de la voie classique



## 6. Déficit en CD55 et CD59

- Hémoglobinurie paroxystique nocturne
- Associe une anémie hémolytique et une prédisposition aux thromboses
- Déficit des cellules hématopoïétiques en groupement glycosylphosphatidylinositol, qui diminue l'expression des protéines de la membrane comme CD55 et CD59.
- Augmentation de la sensibilité des hématies et plaquettes au complément (C5a, C3a...) par défaut de protection
- Le complément est plus actif la nuit car pH sanguin plus acide (urine couleur porto le matin lors de la première miction)

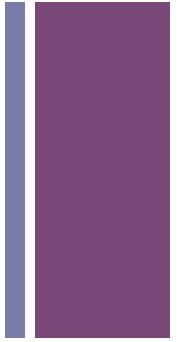


# Les déficits en protéines de la voie des lectines

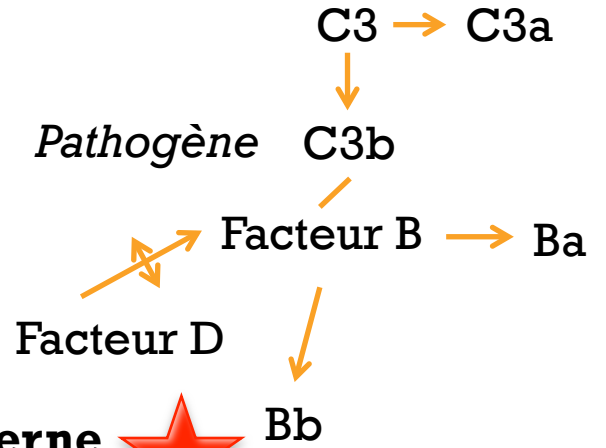


- Déficit en MBL
- Apparition de pathologies infectieuses
  - Infections ORL et pulmonaires récidivantes chez les enfants
- Aggravation de maladies autoimmunes
  - Rôle modulateur de la voie des lectines dans la sévérité de ces pathologies

# + Les déficits en protéines de la voie alterne



Voie alterne



**1. Autoanticorps anti C3 convertase alterne**



**C3**

C3b

**2. Déficit en properdine**

~~Properdine~~

C5 convertase alterne  
C3bBbC3b

**C5**

C5a

C5b

C6 C7 C8 C9

C5b9

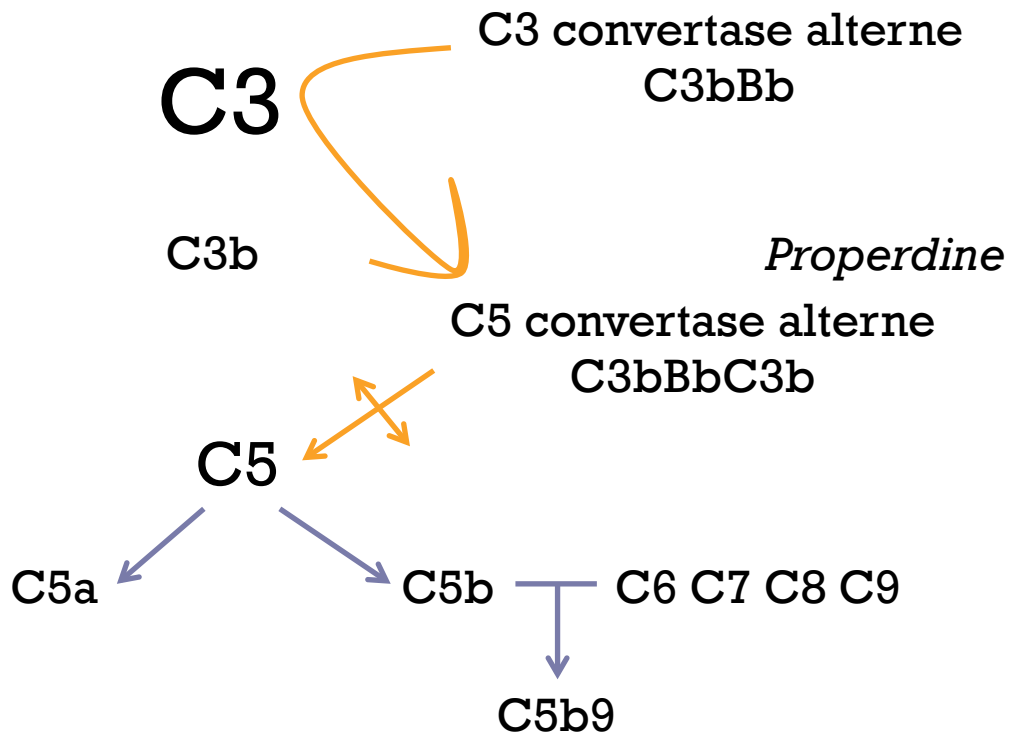
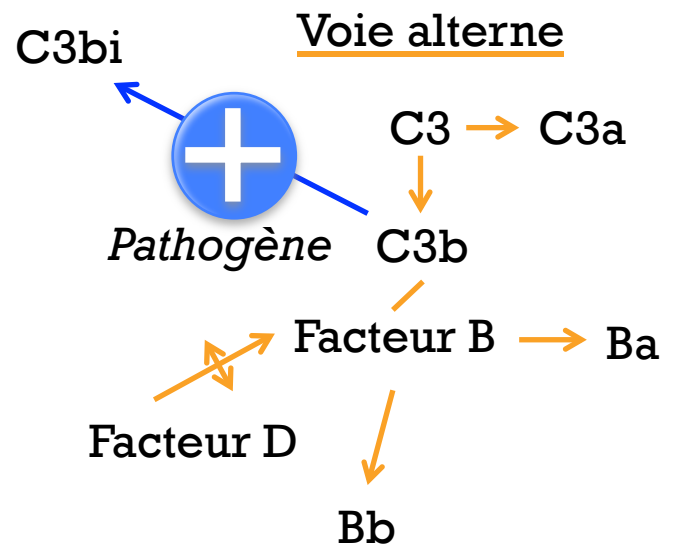
CASCADE D'ACTIVATION  
DU COMPLEMENT



Facteur D (C3 convertase)

### 3. Déficit en facteurs de régulation

### 4. Déficit en facteur H



CASCADE D'ACTIVATION  
DU COMPLEMENT





# Les déficits en protéines de la voie alterne



## 1. Autoanticorps anti C3 convertase alterne

## 4. Déficit en facteur H

### ■ Glomérulonéphrite membranoproliférative

- Activation constante de la voie alterne par stabilisation de la C3 convertase alterne ou non dégradation de C3b en C3bi.
- Localement une activation permanente du C3 qui va entrainer des lésions glomérulaires



# Les déficits en protéines de la voie alterne



## 2. Déficit en properdine

- Infections à *Neisseria meningitidis*
  - Absence de stabilisation de la C3 convertase alterne
  - Dissociation rapide du complexe et ne clive plus C3 en C3b
  - Plus d'opsonisation et d'activation des cellules inflammatoires
  - Anomalie récessive liée à l'X
  - Type 1 : déficit complet
  - Type 2 : déficit partiel (2 à 10%)
  - Type 3 : déficit qualitatif (non fonctionnelle)



# Les déficits en protéines de la voie alterne



## 3. Déficit en facteurs de régulation

- Syndrome hémolytique et urémique (SHU) atypique
  - Microangiopathie thrombotique
    - Anémie hémolytique mécanique avec schizocytose
    - Thrombopénie
    - Insuffisance rénale aiguë
  - Mutations sur 3 gènes codant pour facteur H, I et CD46
  - Défaut d'élimination de C3b en C3bi
  - Libération excessive d'anaphylatoxines C3a et C5a, et formation de C5b9.
  - Agents inducteurs du phénotype procoagulant des leucocytes et des plaquettes.
  - Formation de microthrombi

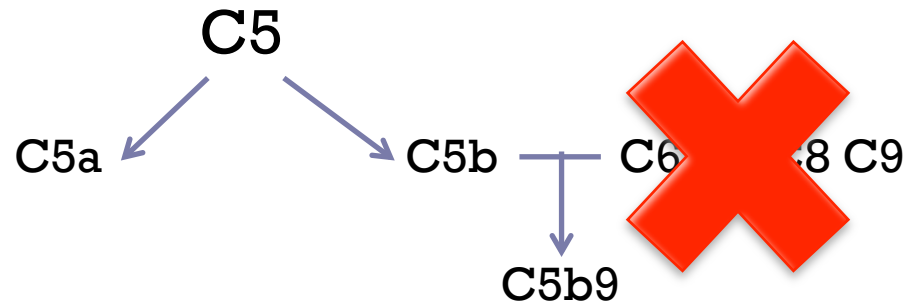


# Les déficits en protéines de la voie finale commune



**Déficit en C5, C6, C7, C8, C9**

Voie finale commune



CASCADE D'ACTIVATION  
DU COMPLEMENT



# Les déficits en protéines de la voie finale commune



## Déficit en C5, C6, C7, C8, C9

- Déficit en complexe d'attaque membranaire C5b9
- Infections par *Neisseria meningitidis*
- Rares dans la population caucasienne
- C6 : hispaniques, Afrique noire
- C7 C8b : caucasiens, juifs sépharades
- C9 : Japonais



# Conclusion



- Maladies autoimmunes (LED...)
- Susceptibilité aux infections bactériennes
- Atteintes rénales (SHU, GNMP)
- Œdème angioneurotique
- Hémoglobinurie paroxystique nocturne



# Bibliographie



- Dragon-Durey MA, Fremeaux-Bacchi V. Déficits en protéines du complément en pathologie humaine. Presse Med. 2006; 35: 861-70 © 2006, Masson, Paris
- Fremeaux-Bacchi V. , Ngo S., Bordereau P., Poulain N., Roncelin S., Blouin J., T Roumenina L., Dragon-Durey MA. Exploration du complément : actualités 2012. Revue Francophone Des Laboratoires, Volume 2012, Issue 444, July-August 2012, Pages 31-37
- Complément et immunopathologie. Chusa UPMC
- Immunocomplément 2007. Chups Jussieu