

**LE SYSTÈME DU COMPLÉMENT : RÔLE ET IMPORTANCE DE SA MESURE.**

Éric Wagner, PhD

Service d'hématologie-oncologie  
CHU mère-enfant Sainte-Justine  
3175 chemin de la Côte-Ste-Catherine  
Montréal, QC, H3T 1C5  
eric\_wagner@ssss.gouv.qc.ca

**INTRODUCTION**

Le système du complément constitue un élément important de l'immunité innée, première ligne de défense du système immunitaire contre les agents étrangers. L'immunité innée est relativement non spécifique, bien que des éléments de reconnaissance d'agents pathogènes y soient présents (1). La notion de complément a été mise en évidence, il y a plus de cent ans, dans un contexte de recherche de facteurs circulants pouvant expliquer la résistance à divers agents infectieux (2,3). Il a été démontré que deux facteurs du sérum, l'un thermorésistant et l'autre thermosensible, permettaient la destruction d'agents pathogènes chez des animaux exposés à ces agents. Il s'est avéré que l'agent thermorésistant était en fait l'anticorps spécifique au pathogène, alors que l'agent thermosensible était le complément. L'activité bactéricide de l'agent thermorésistant ne pouvait s'exprimer qu'en présence de l'agent thermosensible qui servait en quelque sorte de complément à cette activité. C'est ainsi que le terme « complément » a été utilisé pour désigner la portion thermosensible de l'activité bactéricide du sérum. La démonstration de cet effet a valu à Jules Bordet l'obtention d'un prix Nobel en 1919. Initialement reconnu comme entité unique à l'intérieur du sérum, il a rapidement été démontré que le complément est en fait constitué d'une multitude de protéines qui agissent en cascade pour produire l'effet bactéricide. On dénombre actuellement plus de trente protéines associées au système du complément. Certaines sont impliquées dans l'activation de la cascade enzymatique, d'autres dans la régulation de cette cascade, afin d'empêcher des effets potentiellement néfastes pour les cellules de l'hôte, alors que certaines autres sont des récepteurs cellulaires de composantes ou de fragments de composantes du complément.

Le système du complément représente un mécanisme de défense plutôt non spécifique se classant ainsi parmi les éléments de l'immunité innée. Cette immunité intervient préalablement à l'établissement d'une réponse immune cellulaire dépendante des lymphocytes qui procure une protection spécifique à l'agent étranger appelée immunité acquise. Il semble que le système du complément soit un mécanisme de défense ancien, puisqu'il existe chez les vertébrés primitifs à mâchoire et même chez les poissons cartilagineux et osseux (4). Des composantes fonctionnelles associées au système du complément seraient présentes chez les deutérostomes vertébrés et non vertébrés.

La présente revue se veut une description non exhaustive du système du complément. Les déficiences en l'une ou l'autre des composantes du système sont associées à des pathologies spécifiques et son activation exagérée se traduit par des signes pathologiques distinctifs. Les différentes situations cliniques impliquant le système du complément sont explorées de même que l'importance de sa mesure en laboratoire clinique.

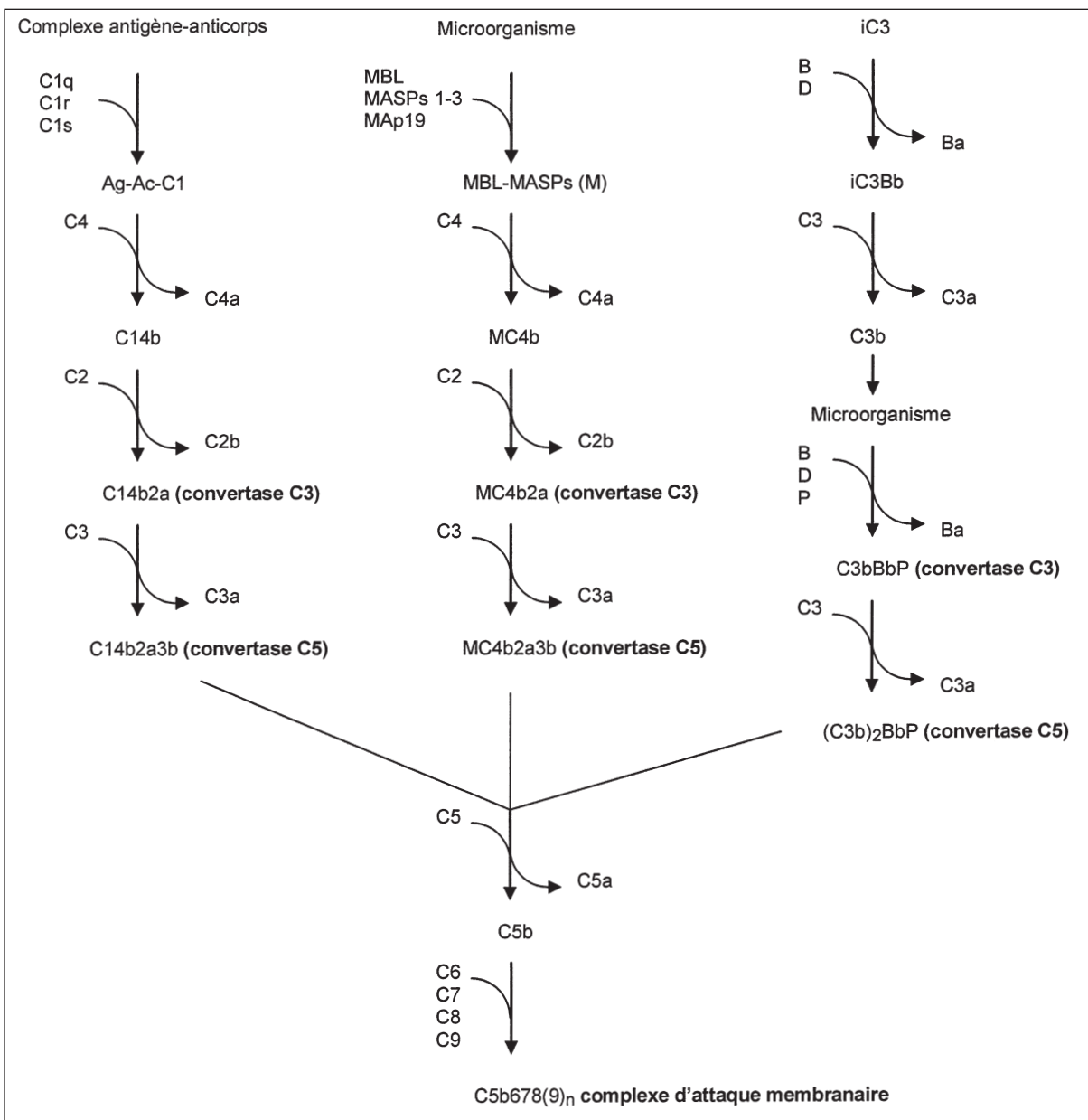
**MÉCANISMES D'ACTIVATION DU COMPLÉMENT**

Le système du complément est activé suite à l'interaction en cascade de protéines plasmatiques via une série de réactions enzymatiques. Il existe trois voies d'activation du complément, distinctes au niveau de leur initiation, mais convergeant vers un point commun. Il s'agit des voies classique, alterne et des lectines, cette dernière ayant été découverte récemment. Les trois voies d'activation sont schématisées à la Figure 1.

**Voie classique**

La première à avoir été découverte, la voie classique est en fait la plus récente d'un point de vue évolutif. Elle est généralement initiée par les complexes antigène-anticorps, mais certains agents pathogènes et d'autres structures telles l'ADN, la protéine C-réactive, la  $\beta$ -amyloïde ou les corps apoptotiques peuvent aussi initier la cascade d'activation (5-7). Autant les immunoglobulines d'isotype M (IgM) que G (IgG) ont la capacité, lorsque fixées à leur antigène spécifique, de lier la première composante de la voie classique du complément, le C1q, via leurs portions constantes Fc. Le C1q est une large molécule multimérique composée d'une portion globulaire et d'une portion collagèneuse. L'interaction entre le domaine C $\mu$ 3 des IgM ou C $\gamma$ 2 des IgG et le C1q s'effectue via sa portion globulaire. Cette liaison entraîne une interaction du C1q avec deux enzymes, le C1r et le C1s, qui s'assemblent en un complexe formé de 2 molécules de C1r et 2 molécules de C1s autour de la portion collagèneuse du C1q. Ce complexe moléculaire constitue la molécule C1 qui, via la sérine protéase C1s, clive la composante C4 en 2 sous-produits, le C4a et le C4b. Le C4a de faible poids moléculaire est relâché, alors que le C4b se lie à la surface de l'agent étranger sensibilisé ou du complexe immun près du complexe C1-anticorps. Le C1s clive ensuite la composante C2. De façon analogue au C4, le sous-produit de faible poids moléculaire du C2, le C2b, est relâché alors que le C2a, de plus haut poids moléculaire, se lie au C4b. Le complexe C4b2a constitue la convertase C3 de la voie classique. Ce complexe enzymatique induit la protéolyse de la composante C3, protéine centrale dans l'activation du complément. Le fragment C3a est relâché tandis que le C3b se lie à la surface de l'agent étranger. Le C3 possède un groupement thiolester interne qui est exposé lors du clivage par la convertase C3. Le groupement thiolester est alors exposé sur le fragment C3b et peut alors interagir avec un groupement réactif à la surface de l'agent étranger de façon covalente via un lien amide ou ester. Le nouveau complexe moléculaire C4b2a3b représente la convertase C5 qui lie la prochaine protéine dans la cascade, le C5, et induit sa protéolyse. Un peptide de faible poids moléculaire, le C5a, est libéré alors que le fragment de haut poids moléculaire, le C5b, se lie au site d'activation. Les composantes C6, C7, C8 et C9 se lient

**Figure 1**  
Voies d'activation du complément.



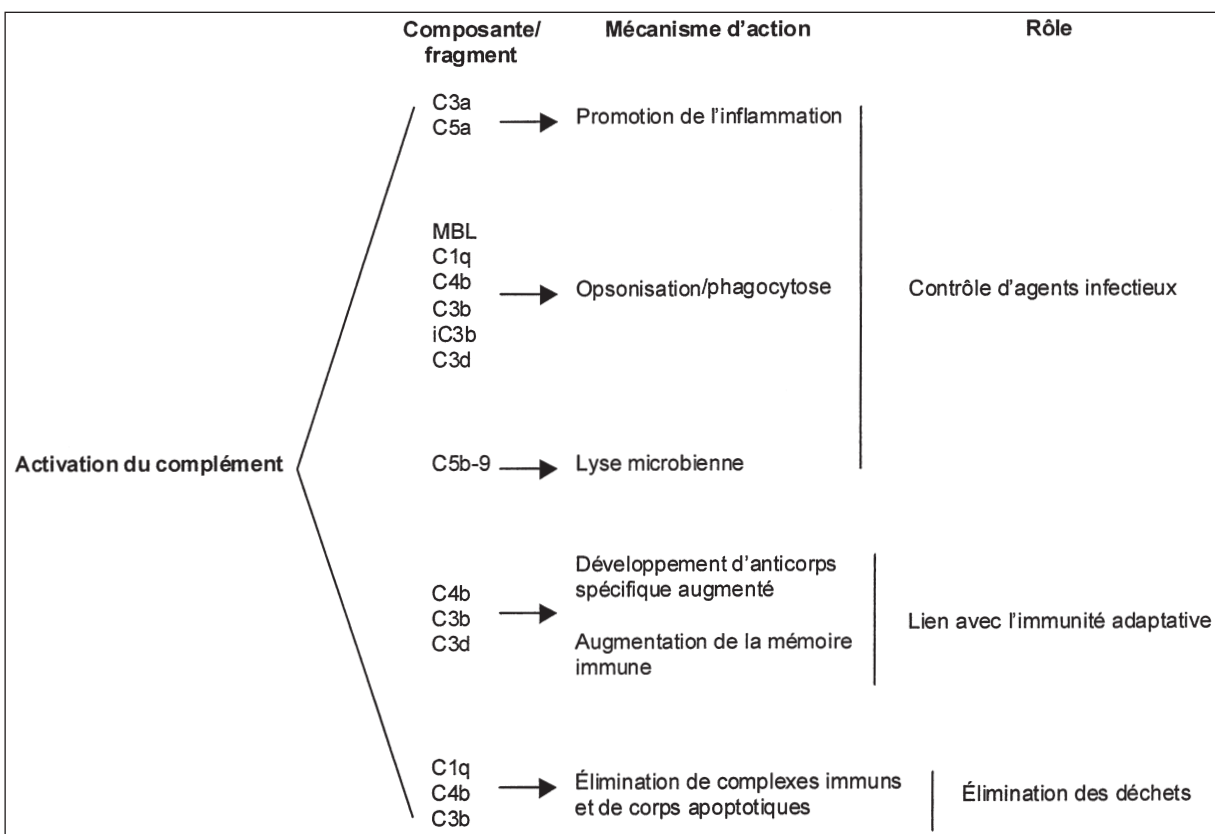
ensuite à la surface de l'agent étranger, non pas par protéolyse comme pour les composantes précédentes, mais par changements conformationnels. L'insertion de plusieurs molécules de C9 suite à l'assemblage du complexe C5b-C6-C7-C8 induit la formation du complexe d'attaque membranaire qui a la capacité de former des pores dans la membrane bilipidique des cellules. En permettant le passage d'ions à travers les pores formés, le complexe d'attaque membranaire déstabilise la membrane et provoque la lyse de la cellule par choc osmotique.

#### Voie alterne

Plus ancienne, la voie alterne est moins efficace que la voie classique et ne requiert pas la présence d'un anticorps, bien qu'il ait été clairement démontré que les immunoglobulines d'isotype A (IgA) ont la capacité d'initier l'activation du complément par la voie alterne (5-7). Cette voie est initiée par la liaison du C3b à la surface d'un microorganisme. Tel que mentionné précédemment,

la molécule C3 contient un groupement thiolester en son centre qui maintient sa conformation. Ce groupement n'est pas complètement stable et son hydrolyse survient lentement en circulation. Le C3 hydrolysé, appelé iC3 ou C3(H<sub>2</sub>O), se lie au facteur B pour former le complexe iC3B en circulation. Le facteur B est ensuite clivé par le facteur D, une sérine protéase, qui adopte une conformation active en reconnaissant son substrat et qui revient à sa conformation inactive une fois la protéolyse du facteur B terminée. Un petit fragment nommé Ba est libéré pour mener au complexe iC3Bb. Ce complexe représente la convertase C3 d'initiation de la voie alterne et a la capacité d'engendrer la protéolyse de C3 en C3a et C3b. Le C3b ainsi formé peut se lier à la surface d'un agent étranger et interagir avec le facteur B qui est alors clivé par le facteur D. Le complexe C3bBb est stabilisé par la properdine (P), pour augmenter l'efficacité de l'activation, et est appelé convertase C3 d'amplification. Il s'en suit une protéolyse de plusieurs autres molécules de C3 et l'attachement de plusieurs molécules de C3b à la surface de l'agent étranger. Cette amplification de la déposition de C3b mène à la formation de la

**Figure 2**  
Rôles du complément



convertase C5 de la voie alterne composée de (C3b)<sub>2</sub>BbP. La cascade poursuit son évolution vers la déposition des composantes C5b et C6 jusqu'à C9, de façon similaire à l'activation via la voie classique telle que décrite précédemment.

### Voie des lectines

Une troisième voie d'activation du complément a récemment été mise en évidence. La voie des lectines est initiée par la liaison de lectines dépendantes du calcium, telles la *mannan-binding lectin* (MBL), la L-ficoline et la H-ficoline à la surface d'une grande variété de microorganismes (8,9). La molécule prototypique de l'activation via la voie des lectines est la MBL, qui ressemble structurellement au C1q, mais qui possède un domaine de reconnaissance des carbohydrates permettant sa liaison spécifique aux sucres terminaux de glycoprotéines, tels qu'exprimés à la surface de microorganismes (mannose, N-acétylglucosamine, fucose, glucose). La MBL circule en association avec des enzymes de type sérine protéase nommées MASP-1 (*mannan-binding lectin-associated serine protease-1*), MASP-2, MASP-3 et MAp-19 (une forme tronquée de la MASP-2). Suite à sa liaison à la surface d'un microorganisme, la MBL subit un changement conformationnel qui induit l'activation des MASPs. La sérine protéase MASP-2 clive alors le C4, tout comme le C1s le fait à l'intérieur de la voie classique. De même, la protéolyse du C2 mène à la formation du complexe C4b2a, qui constitue une convertase C3 similaire à celle de la voie classique. L'activation de la cascade suit alors le même patron que celui observé dans la voie classique.

### CONTRÔLE DE L'ACTIVATION

Bien que le système du complément soit efficace dans l'élimination d'agents étrangers, il comporte des dangers de dommages non spécifiques aux cellules de l'hôte. Il existe plusieurs molécules, tant solubles que membranaires, qui visent à bloquer les effets indésirables de l'activation (5,6). La voie classique et celle des lectines sont régulées par le C1 inhibiteur qui, en agissant de façon suicidaire en tant que substrat, se lie aux enzymes C1r et C1s de la voie classique et MASPs de la voie des lectines, afin de dissocier les complexes C1q-C1r-C1s et MBL-MASPs. Cette activité se retrouve en circulation pour prévenir une autoactivation potentiellement nuisible, et également à la surface d'agents où la déposition d'anticorps et du complexe moléculaire C1 est de faible affinité. Il est intéressant de noter que le C1 inhibiteur a aussi la capacité de contrôler l'activation de la voie alterne (10), possiblement par interaction avec le C3b, et qu'il est également un régulateur important de la kallikréine et des facteurs XI et XII activés du système de la coagulation (11).

La *C4b-binding protein* (C4BP) est une protéine qui, circulant en large partie avec la protéine S du système de la coagulation, se lie au fragment activé du C4, le C4b. La C4BP sert de cofacteur à l'enzyme nommée facteur I qui clive le C4b en fragments inactifs (C4c et C4d). La C4BP a également la capacité d'accélérer la dissociation de la convertase C3 de la voie classique (C4b2a).

Une protéine régulatrice essentielle au contrôle de l'activation de la voie alterne est le facteur H (12). Celui-ci se lie au fragment actif C3b et agit comme cofacteur au facteur I pour la dégradation du C3b en fragments inactifs. Le facteur H a également la capacité d'accélérer la dissociation du complexe C3bBb en circulation et à la surface de cellules de l'hôte, advenant une liaison non spécifique.

**Tableau 1**  
Déficits héréditaires en protéines du complément.

Composante	Mode de transmission	Pathologies majeures associées
<u>Voie classique</u>		
C1q	autosomique récessif	lupus érythémateux disséminé, glomérulonéphrite, infections
C1r	autosomique récessif	lupus érythémateux disséminé, glomérulonéphrite, infections
C1s	autosomique récessif	lupus érythémateux disséminé, glomérulonéphrite, infections
C4	autosomique récessif	lupus érythémateux disséminé, infections
C2	autosomique récessif	lupus érythémateux disséminé, lupus érythémateux discoïde, arthrite rhumatoïde juvénile, glomérulonéphrite, infections
<u>Voie commune</u>		
C3	autosomique récessif	infections à pyogènes, glomérulonéphrite
<u>Voie alterne</u>		
Facteur D	autosomique récessif	infections à pyogènes
Properdine	lié au X	infections à pyogènes, méningococcie
<u>Voie des lectines</u>		
MBL	autosomique dominant	infections récurrentes chez l'enfant
MASP-2	autosomique dominant	infections récurrentes
<u>Complexe d'attaque membranaire</u>		
C5	autosomique récessif	infections récurrentes à <i>Neisseria</i> , lupus érythémateux disséminé
C6	autosomique récessif	infections récurrentes à <i>Neisseria</i>
C7	autosomique récessif	infections récurrentes à <i>Neisseria</i>
C8	autosomique récessif	infections récurrentes à <i>Neisseria</i> , maladie de Raynaud
C9	autosomique récessif	infections récurrentes à <i>Neisseria</i> , (peu communes)
<u>Régulateurs en circulation</u>		
C1 inhibiteur	autosomique dominant ou acquis	angio-œdème héréditaire, maladie auto-immune
C4BP	autosomique récessif	angio-œdème héréditaire, maladie de Behçet
Facteur I	autosomique récessif	infections à pyogènes, syndrome hémolytique et urémique atypique
Facteur H	autosomique récessif	infections à pyogènes, syndrome hémolytique et urémique atypique, glomérulonéphrite
<u>Régulateurs cellulaires</u>		
CR1	autosomique récessif	faible expression associée au lupus érythémateux disséminé
CR3	autosomique récessif	déficit d'adhésion leucocytaire, infections à pyogènes, leucocytose
DAF/CD59	acquis	hémoglobinurie paroxystique nocturne
MCP	autosomique récessif	syndrome hémolytique et urémique atypique

La carboxypeptidase N agit au niveau des peptides C3a et C5a libérés suite à la protéolyse du C3 et du C5, afin de cliver l'arginine en position C-terminale et ainsi inactiver en tout ou en partie l'activité chimiotactique de ces molécules envers les leucocytes.

Une autre molécule soluble régulant l'activation du complément est la S-protéine. Elle se lie au complexe C5b-7 et bloque son intégration dans la membrane cellulaire. La *clusterin* agit de façon identique au niveau du C5b-7 soluble. Il est toutefois à noter que l'importance physiologique de la S-protéine et de la *clusterin* demeure incertaine.

Il existe également des protéines de surface cellulaire qui contrôlent l'activation du complément (5-7). Parmi celles-ci, le récepteur de type 1 du complément (*complement receptor type 1*, CR1, CD35) est présent à la surface des érythrocytes, des monocytes/macrophages, des neutrophiles, des éosinophiles, des cellules dendritiques folliculaires, des lymphocytes B et des lymphocytes T activés. Le CR1 agit en tant que cofacteur au facteur I dans la dégradation des fragments actifs C4b et C3b et accélère la dissociation des convertases C3 des voies classique et

alterne, C4b2a et C3bBb. La molécule *membrane cofactor protein* (MCP, CD46) est exprimée sur une très large variété de cellules et, comme son nom l'indique, agit comme cofacteur à l'enzyme facteur I pour la dégradation des fragments actifs C4b et C3b. La molécule *decay-accelerating factor* (DAF, CD55) est exprimée sur une grande variété de cellules. Elle accélère la dissociation des convertases C3 des voies classique et alterne, C4b2a et C3bBb. Finalement, la molécule CD59 (protectine, *membrane inhibitor of reactive lysis*), dont l'expression est retrouvée sur une grande variété cellulaire, inhibe l'insertion de la composante terminale du complexe d'attaque membranaire, le C9, par interférence avec le site de liaison sur la composante précédente dans la cascade d'activation, soit le C8.

## RÔLE DU COMPLÉMENT

Il est généralement admis que le complément joue trois rôles majeurs : la défense contre l'infection, l'élimination de complexes immuns et de corps apoptotiques et l'interface entre l'immunité innée et l'immunité acquise (Figure 2) (7).

**Tableau 2**

Pathologies associées à l'activation du complément.

Rénales

Néphrite lupique  
 Glomérulonéphrite membrano-proliférative  
 Néphrite membraneuse  
 Néphropathie à IgA  
 Syndrome de Goodpasture

Rhumatologiques

Lupus érythémateux disséminé  
 Arthrite lupique  
 Arthrite rhumatoïde  
 Syndrome de Sjögren  
 Syndrome de Behçet  
 Sclérose systémique

Neurologiques

Maladie d'Alzheimer  
 Sclérose en plaques  
 Myasthénie grave  
 Syndrome de Guillain-Barré  
 Lupus cérébral

Dermatologiques

Vasculite  
 Pemphigus  
 Pemphigoïde bulleux  
 Réactions phototoxiques  
 Brûlures thermiques

Infectieuses

Choc septique  
 Infection virale  
 Infection bactérienne  
 Infection fongique

Vasculaires/Pulmonaires

Infarctus du myocarde  
 Ischémie/reperfusion  
 Athérosclérose  
 Syndrome de détresse respiratoire aiguë

Biocompatibilité

Inflammation postcirculation extra-corporelle  
 Hémodialyse  
 Réactions aux cathéters  
 Entreposage de concentrés plaquettaires  
 Rejet de greffes

Hématologiques

Anémie hémolytique  
 Hémoglobinurie paroxystique froide  
 Hémoglobinurie paroxystique nocturne

Allergiques

Anaphylaxie  
 Asthme  
 Réactions cutanées  
 Allergie

Autres

Maladies inflammatoires de l'intestin  
 Thyroïdite  
 Cryoglobulinémies  
 Infertilité

La défense contre les infections est assurée par la déposition de composantes activées du complément à la surface de microorganismes (bactéries, virus, champignons, levures et certains protozoaires) (5-7). La déposition du C4b et du C3b ou de ses fragments inactivés résultant de sa dégradation par l'action du facteur I (iC3b, C3d, C3dg), phénomène appelé opsonisation, mène à une reconnaissance de la part de cellules exprimant des récepteurs spécifiques et engendre l'élimination par phagocytose. En effet, des cellules, comme les granulocytes et les phagocytes mononucléés, expriment les récepteurs du complément CR1, CR3 et/ou CR4 qui engendrent la phagocytose lors de la liaison avec leurs ligands respectifs. Bien que la phagocytose puisse se produire uniquement en présence d'anticorps à la surface d'un microorganisme, via les récepteurs de portion constante Fc des immunoglobulines, elle est largement augmentée en présence de fragments du complément. Il est estimé que l'effet majeur du complément dans l'élimination de microorganismes se situe au niveau de l'opsonisation et de la phagocytose. Le complément possède également un rôle de contrôle d'infections par déposition du complexe d'attaque membranaire, qui engendre la lyse de certains microorganismes sensibles à cette activité, notamment les bactéries du genre *Neisseria*.

Un second rôle du complément réside en l'élimination de complexes immuns et de corps apoptotiques (5,13). En effet, les agents étrangers, qui sont reconnus par les immunoglobulines

spécifiques ou non spécifiques, forment des complexes immuns qui activent le complément. Cette activation mène à la solubilisation des complexes immuns, possiblement par interférence avec les interactions entre portions Fc d'immunoglobulines, afin d'éviter leur dépôt dans divers tissus. Ces complexes immuns solubilisés via la déposition de fragments activés ou inactivés du complément (C3b, C4b, iC3b) sont reconnus par les érythrocytes via le CR1 et transportés pour élimination dans le système réticulo-endothélial. De plus, la voie classique du complément est directement activée à la surface de corps apoptotiques (14). La déposition de fragments du complément entraîne l'élimination des corps apoptotiques par l'intermédiaire des récepteurs du complément (C1qR, CR1, CR3, CR4).

La contribution du complément dans le développement d'anticorps spécifiques à divers antigènes T-dépendants et T-indépendants a récemment été démontrée par l'utilisation d'animaux déficients en certaines composantes du complément ou certains récepteurs (15). Il est à noter que ce phénomène avait été observé chez des cobayes naturellement déficients en C4 (16) et chez des patients avec déficit en C4 ou C2 (17). Les composantes C4 et C3, de même que les récepteurs CR1 et CR2, semblent cruciaux dans la génération et le maintien d'une réponse immune efficace. Un antigène portant des fragments issus du C3 engendre un développement d'anticorps spécifiques énormément plus élevé qu'en leur absence. De fait, pour chaque ajout d'une molécule de

C3d à un antigène, le niveau d'anticorps spécifique développé suite à une immunisation est de 10 fois supérieur (18). L'expression des récepteurs CR1 et CR2 sur les lymphocytes B et les cellules dendritiques folliculaires (cellules présentatrices d'antigène) augmente la réponse lymphocytaire B et permet la rétention d'antigènes dans les centres germinaux d'organes lymphoïdes, pour ainsi assurer le maintien de la mémoire immune.

Le système du complément a également un rôle primordial à jouer dans la réponse inflammatoire (5-7,13). La libération des fragments de faible poids moléculaire des composantes C3 et C5 lors de leur protéolyse (C3a et C5a nommées anaphylatoxines) mène au recrutement de leucocytes au site d'activation du complément par un phénomène appelé chimiotactisme. Ces molécules induisent également la contraction de cellules musculaires lisses et la vasodilatation, laquelle est engendrée par libération d'histamine suite à la dégranulation de basophiles et de mastocytes. Il s'en suit une augmentation du débit sanguin au site d'inflammation. Ces effets des anaphylatoxines sont médiés par l'interaction de ces molécules à leurs récepteurs respectifs à la surface de certains types cellulaires (C3aR et C5aR).

Il est à noter que des recherches récentes permettent de croire que le système du complément possède des rôles physiologiques beaucoup plus diversifiés. Bien qu'ils ne fassent pas l'objet de cette revue sommaire, il est intéressant de noter ces nouveaux rôles attribués au complément : impact sur la réponse lymphocytaire T face à un antigène (19,20), intervention dans la régénérescence hépatocytaire suite à un dommage toxique (21) et implication dans la rétention (*homing*) de cellules souches et progénitrices hématopoïétiques dans la moelle osseuse (22).

## LE SYSTÈME DU COMPLÉMENT EN SITUATION CLINIQUE

L'implication du système du complément dans le contexte de diverses pathologies est maintenant reconnue. Bien que, considérant les rôles physiologiques du complément, on s'attende à une prédominance de problèmes infectieux, d'autres pathologies sont également associées au déficit inné ou acquis de l'une ou de plusieurs de ses composantes. De plus, une activation massive dans le contexte de certains événements pathologiques mène à la médiation de symptômes.

### Déficits héréditaires

Des déficits en chacune des composantes du complément ont été rapportés dans la littérature, à l'exception de celui du facteur B de la voie alterne (5,23,24). En général, on regroupe les déficits en l'une ou l'autre des composantes du complément en trois catégories selon l'effet pathologique rencontré (Tableau 1). Ainsi, les déficits en C1 (C1q, C1r ou C1s), C4 ou C2 sont surtout associés à des phénomènes autoimmuns, comme le lupus érythémateux disséminé, et à une certaine susceptibilité à des infections à pyogènes. Les déficits en C3, facteur D et properdine mènent à des épisodes infectieux récurrents à pyogènes, démontrant ainsi le caractère crucial de la molécule C3 comme opsonine majeure dans l'élimination de microorganismes par phagocytose. Les déficits en C5, C6, C7, C8 et, à un moindre degré en C9, sont associés à une susceptibilité à des infections récurrentes aux bactéries du genre *Neisseria*, plus particulièrement *Neisseria meningitidis* et *Neisseria gonorrhoeae*, ce qui prouve que ces bactéries sont éliminées principalement par

l'action lytique du complexe d'attaque membranaire. Les déficits en l'une ou l'autre des composantes de la cascade d'activation du complément sont plutôt rares. Le déficit le plus fréquent chez les caucasiens est celui en C2 (1/20 000) alors que le plus fréquent chez les Japonais est celui en C9 (1/1000 dont plusieurs patients asymptomatiques). Toutefois, il est à noter que des polymorphismes de la protéine MBL sont particulièrement fréquents (25,26). On estime que les homozygotes pour l'une des mutations reconnues ou une combinaison de celles-ci représentent près de 5 % de la population. Ces individus ont des niveaux négligeables de la protéine. Les hétérozygotes, qui ont des niveaux de protéine dix fois inférieurs à la normale dû à un trouble de polymérisation de la molécule mutée, représenteraient près de 30 % de la population. Le déficit en MBL est associé à une susceptibilité accrue aux infections récurrentes du tractus respiratoire supérieur chez le jeune enfant âgé de 6 à 18 mois. Cette période de la vie représente un moment de vulnérabilité, alors que les anticorps maternels ont disparu de la circulation et que l'immunité acquise n'est pas encore suffisamment développée. Cette susceptibilité aux infections n'est toutefois pas rencontrée chez l'enfant plus âgé ou l'adulte, où le déficit en MBL est associé à l'exacerbation de signes pathologiques chez les patients avec déficits ou pathologies concomitantes (ex. immunodéficience commune variable, granulomatose septique chronique, déficits en immunoglobulines, fibrose kystique, infection au VIH, lupus érythémateux disséminé, etc.). Le déficit en MBL agirait donc comme modulateur de gravité de certaines pathologies et représenterait le déficit le plus fréquent en une composante du complément.

Des déficits en protéines de régulation et récepteurs de fragments de composantes du complément sont également connus (5,23,24). Le déficit en C1 inhibiteur cause l'angio-œdème héréditaire, condition associée à des épisodes récurrents d'œdèmes sous-cutanés et sous-mucosaux potentiellement mortels dans le cas d'œdème laryngé (27). Un défaut de contrôle de la génération de la bradykinine par le système de contact serait impliqué. En effet, le C1 inhibiteur est un régulateur majeur du facteur XIIa et de la kallikréine, en plus d'agir au niveau des voies d'activation du complément. Une génération incontrôlée de bradykinine, peptide dérivé du kininogène de haut poids moléculaire, lors de l'activation du système de contact mène à une augmentation de la perméabilité vasculaire. Un seul cas de déficit en C4BP a été rapporté, lequel était associé à la présence de symptômes spécifiques à la maladie de Behçet (28). Le déficit en facteur I, qui dégrade la composante active du C3, le C3b, en fragments inactifs, entraîne des infections récurrentes à bactéries pyogènes, démontrant un déficit indirect en C3 dont l'activation ne peut être contrôlée. Le déficit en facteur H est fortement associé au syndrome hémolytique et urémique atypique et à la glomérulonéphrite (29). Cette association démontre l'importance de cette molécule dans le contrôle de l'activation de la voie alterne à la surface des cellules endothéliales rénales. Il est à noter que des mutations affectant le facteur I et le CD46 (MCP) ont récemment été mises en cause dans des cas de syndrome hémolytique et urémique atypique (30). Certains patients avec déficit en facteur H sont susceptibles à des infections récurrentes à bactéries pyogènes. De plus, certains polymorphismes du gène codant pour le facteur H ont également été associés à la dégénérescence maculaire apparaissant avec l'âge (31). Les déficits en CD55 (DAF) et CD59 (protectine) sont dérivés de mutations du gène *PIG-A* qui code pour la molécule responsable de l'attachement d'une dizaine de molécules de surface membranaire via le lien glycosyl phosphatidylinositol (32). La manifestation clinique de ces

déficits est une hémolyse intravasculaire et une thrombose appelée hémoglobinurie paroxystique nocturne. Les globules rouges déficients en CD55, mais principalement en CD59, sont alors susceptibles à la lyse non spécifique médiée par un événement d'activation du complément. Le déficit en CR3, associé au déficit d'adhésion leucocytaire, provient de la mutation du gène codant pour la molécule commune de la famille des  $\beta 2$ -intégrines CD18, associée au CD11b dans le CR3. La déficience se traduit par des infections récurrentes à pyogènes et par une leucocytose.

### Déficits acquis

Les déficits héréditaires affectant l'une des composantes du système du complément sont plutôt rares, à l'exception du déficit en MBL. En contrepartie, les déficits acquis sont plus communs et majoritairement associés à des pathologies distinctes (5,24,33). Celles-ci sont généralement caractérisées par la présence d'un agent qui provoque une consommation des composantes du complément via son activation. L'exemple prototypique est le lupus érythémateux disséminé. Des autoanticorps dirigés contre des composantes cellulaires communes forment des complexes immuns qui activent le complément de façon massive. Il s'en suit une diminution significative des niveaux circulants de certaines composantes causée par leur consommation. L'infection invasive à bactéries gram-négatif (sepsis) mène également à une forte activation du complément et, par conséquent, à une diminution marquée des taux circulants de certaines composantes. La cirrhose du foie est une autre pathologie où des niveaux abaissés de composantes du complément sont observés dans certains cas. Il s'agit probablement ici d'un défaut de synthèse supportant l'importance capitale du foie dans la biosynthèse de la majorité des composantes du complément. De fait, près de 90 % des niveaux circulants de la majorité des composantes du complément est attribuable à une synthèse hépatique. De façon similaire, la malnutrition sévère se traduit par un abaissement significatif des niveaux circulants de composantes du complément.

Dans certains cas, le déficit acquis est causé par la présence d'un autoanticorps dirigé contre l'une des composantes du complément dans le contexte d'une pathologie sous-jacente (34). Ainsi, des anticorps anti-C1q sont mesurés chez un certain nombre de patients atteints de lupus érythémateux disséminé et sont corrélés avec une atteinte rénale. La présence d'un autoanticorps dirigé contre la convertase C3 de la voie alterne, et nommé facteur néphrétique C3, a été mise en évidence chez des patients avec glomérulonéphrite membranoproliférative de type II ou lipodystrophie partielle. Cet anticorps stabilise la convertase C3 de la voie alterne et mène à une consommation de la composante C3. Chez certains patients avec glomérulonéphrite post-infectieuse ou lupus érythémateux disséminé, l'autoanticorps facteur néphrétique C4 est retrouvé, lequel stabilise la convertase C3 de la voie classique et mène à une suractivation de cette voie. Un autre autoanticorps d'importance est celui qui reconnaît le C1 inhibiteur et qui induit l'angio-œdème acquis dans le contexte de syndromes lymphoprolifératifs (35). Cet anticorps se lie au site actif du C1 inhibiteur et déstabilise le complexe C1 inhibiteur-C1s interférant alors avec sa fonction de régulation de la voie classique. Il s'en suit une activation incontrôlée de la voie classique et du système de contact, menant à la génération de bradykinine, principal médiateur de l'angio-œdème.

### L'activation du complément en tant que médiateur d'effets pathologiques

De par sa régulation stricte à diverses étapes de son activation, le complément cause rarement de dommages aux tissus de l'hôte. Néanmoins, il peut engendrer de tels dommages dans les pathologies où un agent active de façon massive le complément surpassant du même coup les capacités protectrices des molécules de régulation. Il est toutefois important de noter que, dans la plupart des cas, l'activation du complément est localisée au site du dommage. Dans certains cas, l'activation est systémique et peut être mesurée à l'aide d'un prélèvement sanguin. Dans les cas d'activation localisée, l'activation peut être mesurée dans les fluides biologiques, comme le liquide synovial dans les cas de maladies rhumatologiques, ou par la détection de la déposition de certaines composantes à l'intérieur des tissus affectés. Une panoplie de pathologies sont associées à une activation du complément (5,29,33,36,37) (Tableau 2). Bien que le but de cette revue ne soit pas de préciser les mécanismes d'activation du complément dans diverses pathologies, ni de dresser une liste exhaustive de celles-ci, notons que le complément est activé, entre autres dans des pathologies rénales (lupus érythémateux disséminé, glomérulonéphrites membrano-prolifératives de types I, II et III, maladie du sérum, néphropathie à IgA, glomérulonéphrite post-infectieuse), rhumatologiques (lupus érythémateux disséminé, arthrite rhumatoïde, arthrite rhumatoïde juvénile, cryoglobulinémie, syndromes de Behçet et de Sjögren, goutte), dermatologiques (pemphigus bulleux, vascularite urticarienne hypocomplémentémique, pemphigoïde, pemphigus vulgaris, dermatite herpétiforme, épidermolyse bulleuse acquise, urticaire, lipodystrophie partielle), musculaires (polymyosite, dermatomyosite) et neurologiques (myasthénie grave, sclérose en plaques, syndrome de Guillain-Barré, lupus cérébral, maladie d'Alzheimer).

Des évidences d'activation du complément sont également retrouvées dans les cas de rejet d'allogreffes, de sepsie, d'infarctus du myocarde, d'allergie, d'asthme, de thyroïdite, de syndrome respiratoire aigu sévère (brûlures graves, traumatismes sévères, etc.), d'anémie hémolytique auto-immune et de thrombocytopenie auto-immune.

## LE COMPLÉMENT EN LABORATOIRE CLINIQUE

### Mesure

Malgré l'importance prouvée du système du complément dans plusieurs pathologies, les tests généralement disponibles dans les laboratoires cliniques sont relativement restreints et ne concernent qu'une première ligne d'investigation, laquelle est cependant suffisante dans la plupart des cas (5,33,38). En vue de détecter un déficit en l'une ou l'autre des composantes de la voie classique, ou d'apprécier une consommation massive du système, l'activité hémolytique totale du complément est mesurée. Le test usuel permettant la mesure de cette activité est nommé CH50 ou CH100. Largement répandu, ce test classique repose sur la lyse d'érythrocytes de mouton sensibilisés de façon optimale d'anticorps de lapin (hémolysine). Ces érythrocytes sensibilisés sont mis en présence de dilutions sériées du sérum du patient. Suite à une incubation à 37°C, l'intensité de la lyse est mesurée par la détection spectrophotométrique de l'hémoglobine relâchée. La dilution de sérum provoquant la lyse de 50 % des érythrocytes représente le titre hémolytique du complément, soit le CH50. En comparaison, la dilution qui provoque la lyse de 100 % des

érythrocytes représente le CH100. Des variantes de ce test classique existent commercialement et font usage d'érythrocytes sensibilisés dispersés dans de l'agar (principe d'immunodiffusion radiale), de liposomes lysés par l'activation du complément et relâchant une enzyme, ou d'activateurs du complément fixés à une plaque ELISA (39). Dans ce dernier cas, l'activation du complément est déterminée par la détection de la déposition des composantes terminales, soit un néoantigène exprimé par la déposition du complexe C5b-9. Il faut également noter que ce test, bien que très efficace dans l'évaluation de l'activité du complément, peut s'avérer normal, alors que les niveaux de certaines composantes sont abaissés. Il faut être conscient que les symptômes du patient, de même que son historique médical, peuvent mener à la nécessité d'avoir recours à des tests plus précis. De plus, la mesure de l'activité fonctionnelle du complément requiert un respect scrupuleux des techniques, de même que l'utilisation d'un liquide biologique prélevé et préparé de façon à éviter toute activation non spécifique *ex vivo*. Il est donc essentiel de limiter au maximum le délai entre le prélèvement et la préparation de l'échantillon et de conserver des aliquotes à une température inférieure à -70°C. Toutefois, dans le cas particulier où il y a présence de cryoglobulines, les échantillons provenant du patient doivent être maintenus et préparés à 37°C pour éviter une activation du complément à basse température.

La majorité des laboratoires cliniques effectuent la mesure antigénique des composantes C4 et C3 par immunonéphélométrie ou immunoturbidimétrie, en parallèle avec celle du CH50. De par l'association prouvée entre la diminution marquée des niveaux circulants de C3 et/ou de C4 et l'activité de certaines maladies, comme le lupus érythémateux disséminé et la glomérulonéphrite membrano-proliférative de type II, le dosage de ces deux composantes est très répandu et relativement simple d'exécution.

Bien que la mesure de l'activité hémolytique du complément via le CH50 soit efficace pour détecter un déficit en l'une des composantes du complément, il est important de noter que seules les composantes de la voie classique sont couvertes par ce test. Un test d'activité hémolytique de la voie alterne, appelé AH50, et basé sur le même principe que le test du CH50 est utile pour couvrir les composantes spécifiques à la voie alterne. Le test utilise le plus couramment des érythrocytes de lapin non sensibilisés qui sont lysés par une voie alterne intacte. Cet test, bien qu'utile, est très peu répandu et seulement disponible dans les laboratoires spécialisés. De même, malgré la fréquence relativement élevée des déficits en MBL, les mesures de ses niveaux circulants ou de son activité fonctionnelle ne sont disponibles que dans des laboratoires de recherche spécialisés. L'importance de rechercher systématiquement le déficit en MBL est encore débattue, malgré le lien évident entre ce déficit et les épisodes infectieux récurrents chez le jeune enfant.

Il existe des tests de détection antigénique pour la presque totalité des composantes des trois voies d'activation. En général, ces tests sont effectués par immunodiffusion radiale, immunonéphélométrie ou ELISA. Toutefois, de par la faible fréquence des déficits en chacune d'entre elles, à l'exception de la MBL, quelques laboratoires ultra-spécialisés seulement offrent les services appropriés. Il faut également reconnaître que la détection des niveaux antigéniques peut mener à une fausse piste, puisque la fonction d'une composante peut être altérée sans que les niveaux circulants ne soient affectés. C'est le cas notamment chez 15 % des patients déficients en C1 inhibiteur et chez certains patients déficients en facteur H atteints d'un syndrome hémolytique et

urémique atypique. Il est donc préférable d'avoir recours à des tests fonctionnels spécialisés, lesquels sont disponibles dans un nombre limité de laboratoires.

En comparaison avec les tests immunochimiques, les tests fonctionnels sont beaucoup plus sensibles. Pour l'évaluation des différentes composantes des voies classique et alterne, ces tests font appel à la préparation d'intermédiaires cellulaires, c'est-à-dire des érythrocytes de mouton sensibilisés portant les composantes individuelles de la voie testée à l'exception de la composante dont on souhaite mesurer l'activité fonctionnelle, laquelle provient du sérum du patient. Dans le cas de suspicion d'un déficit en l'une des composantes du complément, un test rapide de détection peut être effectué en réalisant un test d'activité hémolytique, tel le CH50, et en ajoutant des composantes individuelles purifiées. Le recouvrement de l'activité hémolytique peut identifier la composante manquante. De même, des sérums appauvris de l'une ou l'autre des composantes de la cascade d'activation du complément sont disponibles commercialement et peuvent servir au dosage fonctionnel de composantes individuelles. Le niveau d'activation du complément peut se mesurer autrement que par la diminution de l'activité du système global ou de l'une de ses composantes. Des tests immunochimiques (ELISA, RIA) permettent de mesurer la libération de fragments ou de complexes issus de l'activation. Les produits de la protéolyse survenant lors de l'activation sont des indicateurs sensibles du niveau d'activation du complément. Les molécules détectées par les trousses présentement disponibles sont : les anaphylatoxines C4a, C3a et C5a, les sous-produits d'activation ou de dégradation C4d, C3d et Bb, de même que les complexes formés, tels C1rs-C1 inhibiteur, C3bBbP (convertase C3 de la voie alterne) et la forme soluble du complexe d'attaque membranaire, sC5b-9. Ces tests sont évidemment inutiles pour la recherche d'un déficit en l'une ou l'autre des composantes du complément, mais fort utiles dans les cas d'activation. Leur utilisation demeure peu répandue et nécessite une interprétation adéquate dans les divers contextes étudiés.

### Indications cliniques pour l'exploration du complément

Tel que mentionné précédemment, le système du complément est activé dans le contexte d'une multitude de pathologies et peut causer des dommages tissulaires. L'exploration du complément en laboratoire clinique est dictée par certaines conditions pathologiques et est effectuée généralement à partir d'un prélèvement sanguin (5,33,36-39). D'abord, si un déficit immunitaire est suspecté, l'activité fonctionnelle du complément (CH50 et/ou AH50) est mesurée de même que les niveaux circulants de C4 et de C3. Des infections récurrentes à *Neisseria*, à bactéries pyogènes ou à un germe plutôt inhabituel ou généralement inoffensif dans la population générale orientent vers un déficit. Des épisodes répétés d'angio-œdème sans cause établie et ne répondant pas aux traitements classiques (antihistaminiques et corticostéroïdes) mènent à la mesure des niveaux circulants de C1 inhibiteur et de C4. Ces niveaux seront abaissés si la maladie est présente. La suspicion d'hémoglobinurie paroxystique nocturne et le suivi de patients avec anémie aplasique nécessitent un test de détection des molécules CD55 et CD59 par cytométrie de flux. La mesure du niveau de facteur H est indiquée dans les cas de syndrome hémolytique et urémique atypique, non causé par l'infection préalable à *Escherichia coli* O157:H7, et de glomérulonéphrite.

L'exploration du complément s'effectue le plus souvent dans le cas des pathologies suivantes (pour confirmer le diagnostic ou évaluer le degré d'activité de la maladie) et recherche une diminution de l'activité ou des niveaux circulants : lupus érythémateux disséminé (CH50, C4, C3), glomérulonéphrites membrano-prolifératives de type II et III et lipodystrophie partielle (CH50, C3, facteur néphrétique C3 présent), glomérulonéphrite post-streptococcique (CH50, C3), néphropathie à IgA (CH50, C3), néphropathie membraneuse (CH50, C3), néphrite lupique (CH50, C3), cryoglobulinémie de type I, II et III (CH50, C4, C3), syndrome de vascularite urticaire hypocomplémentémique (CH50, C4, C3), vasculites rhumatoïde et idiopathique (CH50, C4, C3), maladie du sérum (CH50, C4, C3) et syndrome de Sjögren (CH50).

Il faut reconnaître que la recherche de l'activation du complément dans divers liquides biologiques ou tissus pathologiques, ainsi que d'un déficit en l'une ou l'autre des composantes, ou d'autoanticorps dirigés contre ces composantes, est fort utile dans bon nombre de pathologies. Toutefois, elle ne fait pas l'objet de la présente revue, mais une énumération de ces pathologies est indiquée précédemment dans le texte.

Lors de la mesure des niveaux de l'une ou l'autre des composantes du complément, il faut retenir que cette mesure en est une statique de protéines qui sont catabolisées rapidement. Il est estimé que le taux de catabolisme fractionnel de la plupart des molécules du système du complément est d'environ 2 % par heure, ce qui implique que près de 50 % des composantes sont remplacées sur une période d'une journée. Plusieurs composantes sont des protéines de phase aiguë dont la concentration augmente lors d'un processus inflammatoire. Le taux de catabolisme peut également augmenter lors de certaines maladies auto-immunes. L'observation d'une réduction du niveau circulant de certaines composantes peut laisser croire que le complément participe à un processus pathologique, mais ne le prouve pas nécessairement. À l'inverse, des niveaux normaux n'excluent pas l'implication du complément dans un processus pathologique. Il est donc essentiel d'investiguer adéquatement l'activation du complément dans diverses situations en utilisant les échantillons appropriés.

## CONCLUSION

Le système du complément, bien que complexe par les diverses interactions entre ses composantes, est un élément fort important de l'immunité innée. Son exploration se situe encore aujourd'hui surtout dans des cas suspectés de déficit immunitaire ou dans le contexte de maladies auto-immunes, où son activation est marquée. Toutefois, les activités de recherche des dernières années ont clairement démontré l'implication du complément dans une variété sans cesse croissante de pathologies. Il est donc fort probable que les indications cliniques de la mesure du complément se diversifient dans l'avenir. De plus, les recherches récentes tendent à démontrer que le complément pourrait être une cible de choix pour le traitement de diverses pathologies avec composante inflammatoire (40,41). L'avenir s'annonce prometteur pour la recherche portant sur le complément et sur son application clinique, contrairement à une perception du passé voulant que le complément soit une entité biochimique compliquée et sans impact physiologique pertinent (2,3).

## RÉFÉRENCES

1. Tosi MF. Innate immune responses to infection. *J Allerg Clin Immunol* 2005;116:241-9.
2. Frank MM. Introduction and historical notes. In: Volanakis JE, Frank MM (eds). *The Human Complement System in Health and Disease*. Marcel Dekker, Inc., New York, NY, 1998, pp. 1-8.
3. Lachmann P. Complement before molecular biology. *Mol Immunol* 2006;43:496-508.
4. Nonaka M, Yoshizaki F. Primitive complement system of invertebrates. *Immunol Rev* 2004;198:203-15.
5. Wagner E, Jiang H, Frank MM. Complement and kinins: mediators of inflammation. In: Henry JB (ed). *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 20<sup>th</sup> edition, W.B. Saunders Co., Philadelphia, PA, 2001, pp. 892-913.
6. Prodinge WM, Würzner R, Erdei A, Dierich MP. Complement. In: Paul WE (ed). *Fundamental Immunology*. 4<sup>th</sup> edition, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA, 1999, pp. 967-95.
7. Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med* 2001;344:1058-66.
8. Jack DL, Klein NJ, Turner MW. Mannose-binding lectin: targeting the microbial world for complement attack and opsonophagocytosis. *Immunol Rev* 2001;180:86-99.
9. Sorensen R, Thiel S, Jensenius JC. Mannan-binding-lectin-associated serine proteases, characteristics and disease associations. *Springer Semin Immunopathol* 2005;27:299-319.
10. Jiang H, Wagner E, Zhang H, Frank MM. Complement 1 inhibitor is a regulator of the alternative complement pathway. *J Exp Med* 2001;194:1609-16.
11. Caliezi C, Wuillemin WA, Zeerleder S, Redondo M, Eisele B, Hack CE. C1-esterase inhibitor: an anti-inflammatory agent and its potential use in the treatment of diseases other than hereditary angioedema. *Pharmacol Rev* 2000;52:91-112.
12. Zipfel PF. Complement factor H: physiology and pathophysiology. *Semin Thromb Hemostasis* 2001;27:191-9.
13. Walport MJ. Complement. Second of two parts. *N Engl J Med* 2001;344:1140-4.
14. Roos A, Xu W, Castellano G, Nauta AJ, Garred P, Daha MR, et al. Mini-review. A pivotal role for innate immunity in the clearance of apoptotic cells. *Eur J Immunol* 2004;34:921-9.
15. Barrington R, Zhang M, Fischer M, Carroll MC. The role of complement in inflammation and adaptive immunity. *Immunol Rev* 2001;180:5-15.
16. Ochs HD, Wedgwood RJ, Frank MM, Heller SR, Hosea SW. The role of complement in the induction of antibody responses. *Clin Exp Immunol* 1983;53:208-16.
17. Ochs HD, Nonoyama S, Zhu Q, Farrington M, Wedgwood RJ. Regulation of antibody responses: the role of complement and adhesion molecules. *Clin Immunol Immunopathol* 1993;67:S33-40.
18. Dempsey PW, Allison MED, Akkaraju S, Goodnow CC, Fearon DT. C3d of complement as a molecular adjuvant: bridging innate and acquired immunity. *Science* 1996;271:348-50.
19. Kopf M, Abel B, Gallimore A, Carroll MC, Bachmann MF. Complement component C3 promotes T-cell priming and lung migration to control influenza virus infection. *Nat Med* 2002;8:373-8.
20. Suresh M, Molina H, Salvato MS, Mastellos D, Lambris JD, Sandor M. Complement component 3 is required for optimal expansion of CD8 T cells during a systemic viral infection. *J Immunol* 2003;170:788-94.

21. Strey CW, Markiewski M, Mastellos D, Tudoran R, Spruce LA, Greenbaum LE, et al. The proinflammatory mediators C3a and C5a are essential for liver regeneration. *J Exp Med* 2003;198:913-23.
22. Reza R, Mastellos D, Majka M, Marquez L, Ratajczak J, Franchini S, et al. Functional receptor for C3a anaphylatoxin is expressed by normal hematopoietic stem/progenitor cells, and C3a enhances their homing-related responses to SDF-1. *Blood* 2003;101:3784-93.
23. Wagner E, Frank MM. Complement deficiencies. In : Parslow TG, Stites DP, Terr AI, Imboden JB. *Medical Immunology*. 10th edition, Lange Medical Books/McGraw-Hill, New York, NY, 2001, pp. 341-8.
24. Sullivan KE, Winkelstein JA. Deficiencies of the complement system. In: Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA (eds). *Immunologic Disorders in Infants and Children*. 5<sup>th</sup> edition, Elsevier Saunders, Philadelphia, PA, 2004, pp. 652-84.
25. Turner MW. The role of mannose-binding lectin in health and disease. *Mol Immunol* 2003;40:423-9.
26. Eisen DP, Minchinton RM. Impact of mannose-binding lectin and susceptibility to infectious diseases. *Clin Infect Dis* 2003;37:1496-1505.
27. Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. *Arch Intern Med* 2001;161:2417-29.
28. Trapp RG, Fletcher M, Forristal J, West DC. C4 binding protein deficiency in a patient with atypical Behçet's disease. *J Rheumatol* 1987;14:135-8.
29. Trouw LA, Seelen MA, Daha MR. Complement and renal disease. *Mol Immunol* 2003;40:125-34.
30. Dragon-Durey M-A, Frémeaux-Bacchi V. Atypical haemolytic uremic syndrome and mutations in complement regulator genes. *Springer Semin Immun* 2005;27:359-74.
31. Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV, Hancox LS, Taiber AJ, Hardisty LI, et al. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:7227-32.
32. Rosse WF, Ware RE. The molecular basis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 1995;86:3277-86.
33. Frank MM. Detection of complement in relation to disease. *J Allerg Clin Immunol* 1992;89:641-50.
34. Trouw LA, Roos A, Daha MR. Autoantibodies to complement components. *Mol Immunol* 2001;38:199-206.
35. Cicardi M, Zingale LC, Pappalardo E, Folcioni A, Agostoni A. Autoantibodies and lymphoproliferative diseases in acquired C1-inhibitor deficiencies. *Medicine* 2003;82:274-81.
36. Morgan BP. Clinical complementology: recent progress and future trends. *Eur J Clin Invest* 1994;24:219-28.
37. Hebert LA, Cosio FG, Neff JC. Diagnostic significance of hypocomplementemia. *Kidney Int* 1991;39:811-21.
38. Glovsky MM, Ward PA, Johnson KJ. Complement determinations in human disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:513-23.
39. Wen L, Atkinson JP, Giclas PC. Clinical and laboratory evaluation of complement deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:585-93.
40. Makrides SC. Therapeutic inhibition of the complement system. *Pharmacol Rev* 1998;50:59-87.
41. Mollnes TE, Kirschfink M. Strategies of therapeutic complement inhibition. *Mol Immunol* 2006;43:107-21.

## ABRÉVIATIONS

Ac :	anticorps
Ag :	antigène
AH50 :	essai hémolytique de la voie alterne
B :	facteur B
C1, C2, C3, etc :	composantes du complément 1, 2, 3, etc.
C4BP :	<i>C4b-binding protein</i>
CH50 ou CH100 :	essai hémolytique de la voie classique
CR1, CR2, CR3, CR4 :	récepteurs du complément de types 1, 2, 3, 4
DAF :	<i>decay-accelerating factor</i> , CD55
ELISA :	méthode immunoenzymatique
MAp19 :	forme tronquée de MASP-2
MASP :	<i>mannan-binding lectin-associated serine protease</i>
MBL :	<i>mannan-binding lectin</i>
MCP :	<i>membrane cofactor protein</i> , CD46
P :	properdine
PIG-A :	<i>phosphatidylinositol glycan complementation class A</i>
RIA :	radioimmunoessai