

FICHE 10 — DÉFICITS DU COMPLÉMENT

Déficits du système du complément

// CH50 et AH50, corrélations phénotype-composant, SHU atypique et hyperactivation

Source : 2025 Inborn Errors of Immunity Practice Parameter (AAAAI / ACAAI / CIS), recommandations 5.10 à 5.12 — tableau 5D.

L'angio-œdème héréditaire fait l'objet d'un practice parameter distinct et n'est pas traité ici.

EN BREF — TROIS MODES DE PRÉSENTATION

Infections à germes encapsulés

Déficit en composant du complément

Auto-immunité (LED au premier plan)

Déficit des composants précoces de la voie classique

Hyperactivation

Microangiopathies thrombotiques, néphropathies, DMLA — défaut des protéines **régulatrices**

Près de 50 % des patients avec un déficit du complément présentent une bactériémie ou une infection sévère (pneumonie, méningite, septicémie, ostéomyélite) à germes encapsulés : *H. influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *S. pneumoniae*.

Arbre décisionnel

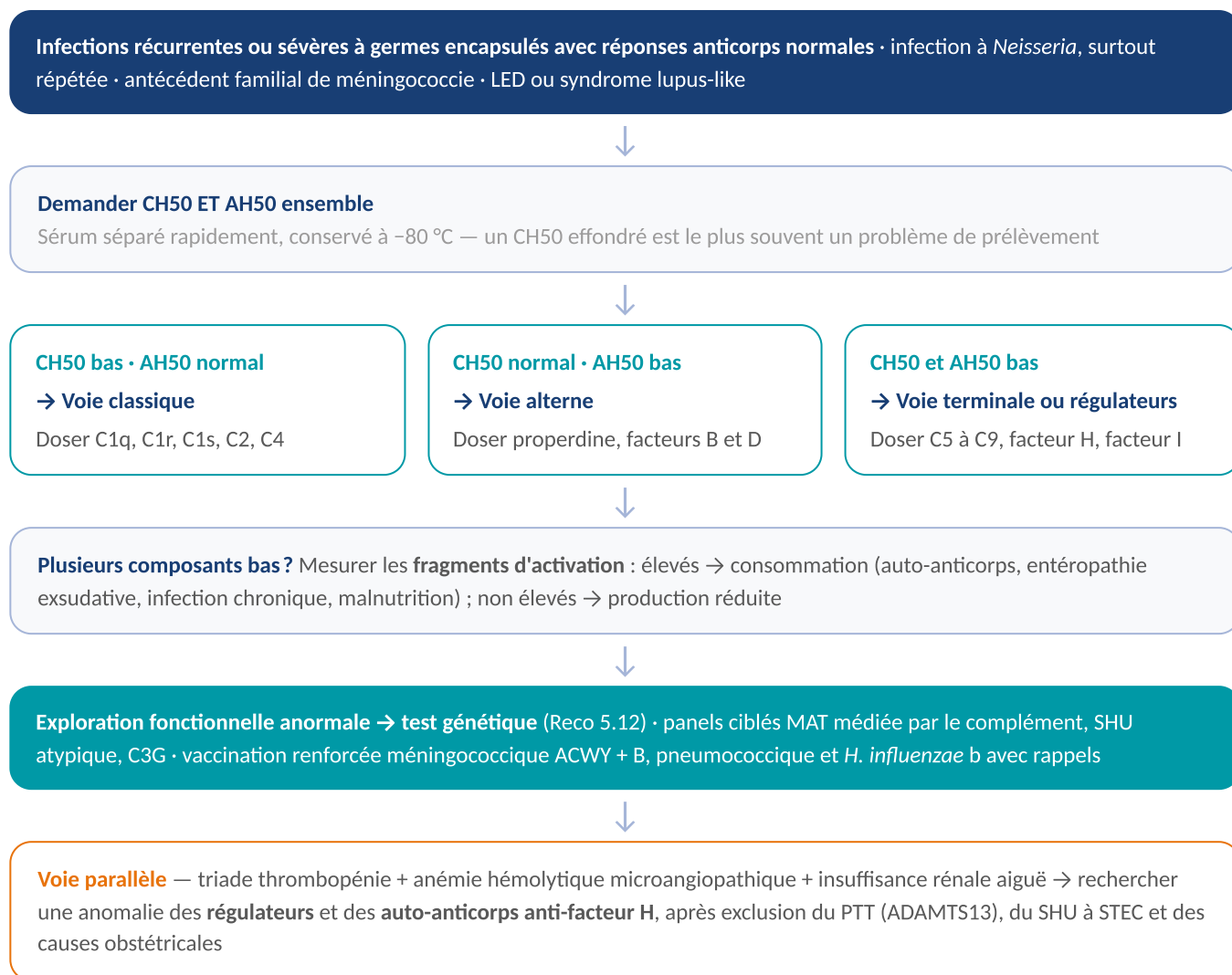


Figure 1 — Le couple CH50 / AH50 localise la voie atteinte et détermine les dosages de composants à demander.

1. Quand y penser

Reco 5.10 — Fort / certitude élevée. Explorer le complément devant des infections récurrentes ou sévères à germes encapsulés avec réponses anticorps normales.

- Infections à *Neisseria*, surtout répétées → déficit de la voie terminale.
- Antécédent familial d'infection méningococcique.
- Méningococcie chez l'adolescent ou l'adulte jeune — déficit en properdine.
- LED ou syndrome lupus-like, glomérulonéphrite, arthrite juvénile, purpura rhumatoïde, dermatomyosite → déficit de la voie classique précoce.
- Triade thrombopénie + anémie hémolytique microangiopathique + insuffisance rénale aiguë → voir section 4.

2. Corrélations phénotype-composant

2.1 Voie classique — composants précoces, auto-immunité

Déficit	Association
C1q	90 % des patients ont un LED ou un syndrome lupus-like
C1r / C1s (souvent hérités ensemble)	> 50 % ont un LED ou un syndrome lupus-like
C2	Prévalence de 1 % de variants non fonctionnels dans la population nord-européenne. Les femmes déficitaires ont un risque accru de LED
C4	Rare, fortement associé au LED

Points d'attention : les porteurs **monoalléliques** de variants de C2 ou C4 sont asymptomatiques. Chez les patients C1q- ou C2-déficients présentant infections ou auto-immunité, la **première cause de mortalité est infectieuse**, suivie des complications cardiovasculaires.

2.2 C3, voie terminale, voie alterne

- **C3** : infections bactériennes sévères et respiratoires, glomérulonéphrite membraneuse, LED, SHU atypique, DMLA.
- **Voie terminale (C5–C9)** : infections à *Neisseria* et méningococcies récidivantes. Une histoire familiale d'infection méningococcique ou des infections à *Neisseria* répétées doivent faire suspecter un déficit terminal. Également associés : LED, glomérulonéphrite, vascularite, SAPL, myasthénie, MAT.
- **Properdine : déficit lié à l'X** ; infections sévères à *Neisseria*, sepsis, souvent à l'adolescence.
- **Facteur B, facteur D** : infections pneumococciques et méningococciques récurrentes.
- **Facteur H, facteur I** : infections bactériennes sévères, SHU atypique, glomérulonéphrite.

2.3 Voie des lectines

- **Ficolines, MASP** : pas de phénotype clinique clairement établi.
- **Déficit en MBL** : 5 à 7 % des populations d'ascendance nord-européenne. Décrit avec méningococcie, VIH, VHC, infections bactériennes et fongiques sévères — mais **le déficit en MBL n'est pas en soi un facteur de risque infectieux majeur** : la sévérité tient généralement à d'autres anomalies immunitaires associées.
- **Insuffisance en MASP2** avec anticorps anti-C1q : pneumonies récidivantes, fibrose pulmonaire, rectocolite hémorragique ; neutropénie fébrile chez l'enfant cancéreux.

3. Exploration fonctionnelle

3.1 Tests de première intention — CH50 et AH50

CH50	AH50	Orientation
Bas	Normal	Déficit de la voie classique — C1q, C1r, C1s, C2, C4
Normal	Bas	Déficit de la voie alterne — properdine, facteurs B et D
Bas	Bas	Déficit de la voie terminale , ou des régulateurs facteur H / facteur I

Cette approche conduit ensuite au **dosage des composants spécifiques** de la voie concernée.

PRÉ-ANALYTIQUE — CRITIQUE

Les protéines du complément sont **instables** et leur activation est **thermodépendante** : obtenir le sérum le plus rapidement possible après le prélèvement, conserver à **-80 °C**. Un CH50 « effondré » est le plus souvent un **problème de prélèvement**, pas un déficit — toujours contrôler avant de conclure.

3.2 Distinguer consommation et défaut de production

Plusieurs composants abaissés simultanément traduisent une **suractivation chronique** de la voie : auto-anticorps dirigé contre une protéine du complément, déficit d'une protéine de contrôle, entéropathie exsudative, infection chronique, malnutrition. **La mesure des fragments d'activation** permet de distinguer une baisse par **consommation** (fragments élevés) d'une baisse par **production réduite** (fragments non élevés) ; elle indique aussi le degré d'implication de chaque voie et le degré d'inhibition sous thérapeutique anti-complément.

4. SHU atypique et pathologies de l'hyperactivation

Reco 5.11 — Fort / certitude élevée.

Quand dépister : devant la triade **thrombopénie + anémie hémolytique microangiopathique + insuffisance rénale aiguë** → rechercher une anomalie des protéines régulatrices du complément et/ou des **auto-anticorps anti-facteur H**.

Diagnostics à exclure au préalable : PTT idiopathique (dosage ADAMTS13) · SHU typique à *E. coli* producteur de Shiga-toxine · causes liées à la grossesse (pré-éclampsie, **HELLP**) · autres causes de microangiopathie thrombotique.

4.1 Répartition étiologique du SHU atypique

Anomalie	Fréquence
Facteur H	20-30 %

Anomalie	Fréquence
MCP / CD46	10–15 %
Facteur I	5–10 %
Thrombomoduline	3–5 %
Facteur B	1–4 %
Auto-anticorps anti-facteur H	10 % — avec délétion des gènes <i>CFHR1</i> / <i>CFHR3</i>
Variants GOF de C3 et C5	Stabilisent les convertases → SHU atypique

Point d'attention : tous les porteurs de variants pathogènes des gènes associés au SHU atypique ne développent pas la maladie — la pénétrance est incomplète.

4.2 Glomérulopathie à C3 et autres pathologies des régulateurs

- **C3G** : dysrégulation de la voie alterne (mutations de facteur H, facteur I, MCP) ; **facteurs néphritiques C3** — auto-anticorps stabilisant la C3 convertase — détectés dans 50 à 80 % des cas ; facteurs néphritiques C4 décrits (voies classique et lectines) ; anticorps anti-facteur B également associés.

Entité	Mécanisme
HPN — hémoglobinurie paroxystique nocturne	Déficit en CD55 et CD59 ; mutations somatiques de <i>PIGA</i>
Déficit isolé en CD55	Entéropathie exsudative
Déficit isolé en CD59	Symptômes neurologiques de type Guillain-Barré
DMLA	Polymorphismes de facteur H, facteur I, C3 ; dépôts rétiens de protéines du complément

5. Génétique

Reco 5.12 — *Fort / certitude modérée*. Réaliser un test génétique lorsque l'exploration fonctionnelle du complément est anormale, en complément des dosages protéiques et des tests fonctionnels.

- **Panels ciblés disponibles** : microangiopathie thrombotique médiée par le complément, SHU atypique, C3G.
- Polymorphismes de **facteur H**, *CFHR1–5*, C3 et variants rares de **facteur I** : associés à la DMLA ou prédictors de risque.
- **Pharmacogénétique** : la réponse aux thérapeutiques anti-complément varie selon le fond génétique. Des variants de C5 et des polymorphismes rares du récepteur du complément 1 peuvent déterminer la réponse à l'**éculizumab** dans l'HPN.

6. Pièges fréquents

1. **Le pré-analytique est la première cause de CH50 anormal** : sérum séparé rapidement, congelé à -80°C . Contrôler tout résultat bas.
2. **CH50 et AH50 doivent être demandés ensemble** — leur combinaison localise la voie atteinte.
3. **Ne pas conclure à un déficit devant plusieurs composants bas** : penser d'abord à la consommation et mesurer les fragments d'activation.
4. **Un déficit en MBL isolé n'explique pas des infections sévères** — chercher une autre anomalie.
5. **Ne pas oublier la vaccination** : tout déficit du complément, surtout terminal et de la voie alterne, impose une couverture renforcée **méningococcique (ACWY + B)**, **pneumococcique** et **H. influenzae b**, avec rappels.
6. **Porteurs monoalléliques C2 ou C4 asymptomatiques** — ne pas surmédicaliser.
7. Devant un **LED de l'enfant ou à début très précoce**, penser au déficit en C1q.
8. Chez un patient sous **écilizumab ou ravulizumab**, le CH50 est effondré par le traitement — ininterprétable pour le diagnostic.

7. Tableau de synthèse

Composant	Infections	Autres pathologies
C1q, C1r, C1s, C2, C4 (voie classique)	Germes encapsulés	LED, vascularite, PR, Sjögren, sclérodermie, glomérulonéphrite
Ficolines (M, L, H) (lectines)	Si autres anomalies immunitaires associées	Pneumonie, RCH
MASP (lectines)	Si autres anomalies immunitaires associées	Pneumonie, fibrose pulmonaire, RCH
Properdine, facteur B, facteur D (voie alterne)	Méningocoque	SHU atypique, glomérulonéphrite
C3	Bactériennes sévères, respiratoires	Glomérulonéphrite, LED, PR, SHU atypique, DMLA
C5 à C9 (voie terminale)	Méningocoque, Neisseria spp.	LED, glomérulonéphrite, vascularite, SAPL, myasthénie, MAT
Facteur H (régulateur)	Germes encapsulés	PTI, SHU atypique, glomérulonéphrite, LED, DMLA
Facteur I (régulateur)	Germes encapsulés	SHU atypique, glomérulonéphrite, sclérodermie, PR, vascularite

Composant	Infections	Autres pathologies
CD46 (MCP)	—	SHU atypique
CD55, CD59	—	HPN

D'après le tableau 5D de l'article source.

Références

Orange JS, et al. 2025 Inborn errors of immunity practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2026;136:426–493 — recommandations 5.10 à 5.12 ; tableau 5D.

L'angio-œdème héréditaire relève du practice parameter JTFPP dédié.

Fiches liées : **09 — défauts phagocytaires**, **11 — déficits immunitaires secondaires**.

Document destiné aux médecins du Centre de référence des immunodéficiences primitives. Version 1 — à valider par le comité scientifique avant diffusion.