

Déficit Hériditaire en Protéine C5 du Complément : Etude de 3 cas tunisiens de l'adulte et revue de la littérature

Yusr Zerri *, Maryam Kallel- Sellami *, Rim Abdelmalek **, Lilia Laadhar *, Tawfik Ben Chaabane **, Sondés Makni *

* Laboratoire d'immunologie. Hôpital Rabta. Tunis. Tunisie.

** Service des maladies infectieuses. Hôpital Rabta. Tunis. Tunisie.

Y. Zerri, M. Kallel- Sellami, R. Abdelmalek, L. Laadhar, T. Ben Chaabane, S. Makni

Y. Zerri, M. Kallel- Sellami, R. Abdelmalek, L. Laadhar, T. Ben Chaabane, S. Makni

Déficit héréditaire en protéine C5 du complément : Etude de 3 cas tunisiens de l'adulte et revue de la littérature

Hereditary complement C5 deficiency: study of 3 Tunisian adult cases and literature review

LA TUNISIE MEDICALE - 2010 ; Vol 88 (n°04) : 269 - 276

LA TUNISIE MEDICALE - 2010 ; Vol 88 (n°04) : 269 - 276

RÉSUMÉ

Prérequis : Le complément est un effecteur majeur de l'immunité innée et adaptative. Les déficits héréditaires en fractions du complément, essentiellement ceux de la voie commune (C5-C9) constituent des facteurs de susceptibilité aux méningites purulentes notamment méningococciques.

But: Etudier les caractéristiques cliniques et biochimiques de trois patients tunisiens ayant un déficit héréditaire en fraction C5 du complément, avec étude familiale de deux patients.

Méthodes : L'exploration du complément a comporté des dosages fonctionnels de la voie classique et alterne par le CH50 et l'AP50. Les dosages antigéniques des fractions du complément ont été effectués par néphélectrométrie et par technique ELISA. Le diagnostic d'un déficit héréditaire en C5 a été porté devant un CH50, une AP50 et un dosage de la fraction C5 effondrés.

Résultats : Il s'agit de 2 hommes et une femme. Ces patients se sont présentés dans un tableau clinique de méningite purulente. L'origine méningococcique a été confirmée dans un seul cas. Le taux de C5 varie entre 0 et 0,4%. Les taux des autres fractions du complément : C1q, C3, C4, properdine, C6, C7, C8 et C9 sont normaux. Le dosage de la protéine C7 était à 50% chez la patiente de sexe féminin. L'étude familiale n'a révélé aucun cas de déficit total en protéine C5 du complément chez les apparentés.

Conclusion : Uniquement 27 cas de déficit héréditaires en C5 ont été décrits dans la littérature. La description de ces trois cas montre que le déficit en C5 n'est pas rare en Tunisie, caractérisé cliniquement par des formes de méningites plus ou moins graves et biologiquement par des taux variables de la protéine C5.

SUMMARY

Background: The complement system is one of the main effectors of both innate and adaptive immunity. Hereditary complement deficiency, mainly those of the terminal pathway (C5-C9), is at increased risk for septic meningitides particularly meningococcal ones.

Aim: to assess clinical and biochemical features of 3 Tunisian adults with C5 hereditary complement deficiency (C5D), with a familial study performed for two of them.

Methods: Functional activity of the classical and the alternative pathway of complement (CH50 and AP50 respectively) were measured according to standards haemolytic procedures. Serum concentration of complement components were determined by nephelometry and ELISA. C5D was diagnosed when CH50, AP50 and C5 antigenic level were highly decreased.

Results: Our patients were 2 men and one woman. All these patients presented clinical symptoms of septic meningitides. Meningococcal origin was confirmed in one case. C5 level varies between 0 and 0,4%. Levels of other complement components: C1q, C3, C4, properdine, C6, C8 and C9 were normal. Antigenic C7 level was 50% in the female patient. Familial study revealed no similar hereditary complement deficiency in relatives.

Conclusion: Only 27 cases with C5D were reported in the literature. The description of 3 cases in our series demonstrates that: * C5D is not rare in Tunisia, ** C5D is clinically commonly complicated by meningitides with unconstant severity, *** C5D is biologically characterised by a variable level of the plasmatic C5 component.

Mots-clés

méningites purulentes, déficit en complément, fraction C5, adulte

Key - words

septic meningitidis complement deficiency, C5 component, adult.

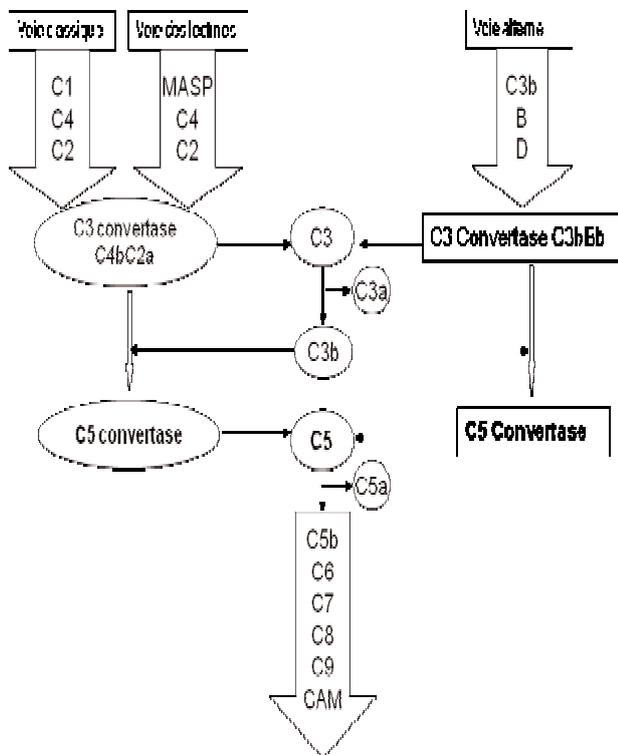
نقص وراثي في البروتين C5 دراسة حول 3 حالات عند 3 كهول تونسيين ومراجعة للمقالات الباحثون : زرزاري - ي - كلل سلامي - م - عبد المالك - ر - لعذار - ل - بن شعبان - ت - ماكني - س. الهدف من هذه الدراسة هو استعراض الخصائص السريرية والبيوكيميائية لثلاث مرضى تونسيين يشكون من نقص وراثي في البروتين C5 مع دراسة عائلية لمرضى منها ؟ تقدم المرضى إلى العيادة من أجل أعراض سريرية لألتهاب السحالي المتقيح. الدراسة العائلية لم تثبت وجود نقصا كاملا في البروتين C5 عند أي من أقرباء المرضى الثالث. نستنتج أنه لم تسجل إلا 27 حالة من هذا المرض في المقالات الطبية و الثلاث حالات التونسية تؤكد أن هذه الإصابة ليست نادرة في تونس وهي تتميز سريريا بحالات ألتهاب السحالي ونسبة متفاوتة للبروتين C5 الكلمات الأساسية : ألتهاب السحالي المتقيح - نقص في المكمل - C5 - كهل

Le système du complément est un ensemble de protéines plasmatiques (appelées fractions) et de récepteurs cellulaires qui assurent un lien entre l'immunité innée et adaptative. Trois fonctions essentielles lui sont attribuées; participation aux mécanismes de défense naturelle de l'hôte contre les infections, maintien en solution et élimination des complexes immuns et régulation de la réponse immunitaire (1).

Le complément est activé par trois voies : la voie classique, la voie des lectines et la voie alterne. Toutes ces voies aboutissent à la formation de complexes enzymatiques macromoléculaires (C3 convertases), capables de cliver la fraction C3 en C3a et C3b. L'accumulation de C3b au voisinage des C3 convertases classiques ou alternes change la spécificité enzymatique de celles-ci en C5 convertases qui clivent le C5 en un petit fragment anaphylatoxique C5a et un fragment C5b. Ce dernier lie la fraction C6 puis C7. Les complexes C5b7 s'associent à une molécule de C8 et à plusieurs molécules de C9. Ainsi se trouve formé le complexe lytique ou complexe d'attaque membranaire C5b-9 (CAM), au contact des parois des micro-organismes permettant leur destruction. Le clivage de la fraction C5 est ainsi la première étape qui traduit l'initiation de la voie commune. A l'instar des autres fractions de la voie commune, elle constitue un maillon de la chaîne indispensable à la formation du CAM (Figure1).

Figure 1 :

Fig1: Les voies d'activation du complément



Le C5 est une glycoprotéine de 190 kDa, présente dans le plasma à une faible concentration de 75 µg/ml (2). Elle est synthétisée principalement au niveau des hépatocytes et accessoirement par les monocytes et les cellules intestinales fœtales, sous forme d'une chaîne unique intracellulaire appelée pro-C5 (3). Celle-ci est ensuite clivée en deux chaînes polypeptidiques α et β reliées entre elles par deux ponts disulfures, formant une molécule asymétrique (4). En plus de son rôle dans l'immunité anti-infectieuse (formation du CAM), le C5 joue un rôle clef comme médiateur pro-inflammatoire par le biais du C5a caractérisé par son activité anaphylatoxique et chimiotactique (5). À cet égard, l'analyse des déficits héréditaires en cette fraction permettra de mieux étayer le rôle du C5 dans la réponse anti-infectieuse et inflammatoire.

Une étude a été réalisée, en collaboration avec le service des maladies infectieuses de l'hôpital La Rabta, sur une période de 3 ans et ayant pour objectif de mettre en évidence des déficits héréditaires en complément chez des patients tunisiens atteints de méningites purulentes. Ainsi 91 cas ont bénéficié d'une exploration du système complémentaire, 10 cas de déficits héréditaires ont été recensés dont 3 en protéine C5 du complément (C5D) (6).

Nous rapportons dans ce travail l'analyse des caractéristiques cliniques et biochimiques de ces trois patients ainsi que l'étude familiale pratiquée chez deux d'entre eux.

PATIENTS ET MÉTHODES

Patients :

Il s'agit de trois patients déficitaires en C5 :

- le patient P1, dont la famille F1 compte 32 membres explorés: 17 de sexe féminin et 15 de sexe masculin.
- la patiente P2, dont la famille F2 est composée de 19 membres explorés: 10 de sexe féminin et 9 de sexe masculin
- le patient P3, pour lequel l'exploration familiale n'a pas été effectuée.

Les patients P1 et P2 sont issus de mariages consanguins.

Les patients, ainsi que les membres des deux familles, ont bénéficié d'un prélèvement sérique sur tube sec et d'un prélèvement plasmatique sur anticoagulant (EDTA) ; la chaîne du froid a été respectée lors de l'acheminement des prélèvements au laboratoire. Les plasmas et les sérums ont été gardés à - 80°C pour les dosages fonctionnels et antigéniques.

Méthodes :

Dosages fonctionnels :

Ces dosages ont été pratiqués par les techniques hémolytiques usuelles selon Mayer (7).

CH50 et AP50

L'activité fonctionnelle du complément a été étudiée par le CH50 (Complement Hemolytic 50) et l'AP50 (Alternative Pathway 50).

Le dosage du CH50 apprécie l'activité fonctionnelle globale de la voie classique en mesurant la lyse d'érythrocytes de mouton sensibilisés en présence du plasma à tester, dans des conditions expérimentales permettant l'initiation de la voie classique

uniquement. Le dosage de l'AP50 explore la voie alterne en mesurant la lyse d'érythrocytes de lapin en présence du plasma à tester. Les résultats sont rendus en pourcentage par rapport à un pool de plasma de donneurs sains testé dans les mêmes conditions que l'échantillon. Les valeurs normales du CH50 sont comprises dans l'intervalle 60-130% et celles de l'AP50 entre 70-130%.

C2 fonctionnel :

Le C2 fonctionnel est un test permettant la lyse des érythrocytes préalablement sensibilisés par les composants C1 et C4 hémolytiquement actifs. En présence du plasma à tester (source de C2), les C3 convertases formées sont révélées par addition d'un excès des composants C3 à C9 provenant d'un sérum de cobaye. L'hémolyse est ainsi proportionnelle à la quantité de C2 apporté par le plasma du malade. Les résultats sont rendus en pourcentage par rapport à un pool de plasmas de donneurs sains testé dans les mêmes conditions que l'échantillon. Les valeurs normales sont situées entre 70- 130%.

Dosages antigéniques :

Les dosages antigéniques des fractions du complément ont été réalisés par néphélométrie et par ELISA.

Dosages de fractions C3, C4 et C1 inhibiteur (C1inh) :

Les dosages antigéniques des fractions C3, C4 et C1inh du complément ont été effectués par néphélométrie en utilisant des kits commerciaux (The Binding Site, Birmingham, U.K). Les valeurs normales sont de 0,89 à 1,87 g/l pour le C3, de 0,165 à 0,380 g/l pour le C4 et 0,260 à 0,420 g/l pour le C1inh.

Dosages des fractions C5-C9, C1q et properdine :

Les dosages antigéniques des fractions terminaux (C5, C6, C7, C8, C9), de la properdine et du C1q ont été réalisés par technique ELISA « sandwich » utilisant des plaques sensibilisées par des anticorps polyclonaux (Calbiochem, Darmstadt, Germany) dirigés contre la fraction à doser. La gamme d'étalonnage est préparée par dilution d'un pool de plasmas de donneurs sains de 1/2 en 1/2 à partir de la dilution 1/250. Cette dernière est arbitrairement choisie comme correspondante à 200% du taux de la fraction à doser. Les plasmas des patients sont testés à une dilution de 1/500. Après incubation et une série de trois lavages, l'anticorps polyclonal biotinylé (dirigé contre la protéine à doser) est additionné et la révélation est effectuée par la stréptavidine marquée à la phosphatase alcaline. Les valeurs sont exprimées en pourcentage par rapport à la gamme d'étalonnage. Pour toutes les fractions, les normes sont situées entre 70 et 130%.

Concernant la fraction C5 : un C5D est diagnostiqué si la valeur est inférieure à 0,2%.

RÉSULTATS

Données cliniques (tableau 1) :

Le patient P1 est : de sexe masculin, âgé de 23 ans, originaire de Kasserine (centre ouest) et a des antécédents d'angines à répétition. Il a été hospitalisé pour un syndrome méningé fébrile d'installation brutale avec purpura. Le liquide céphalorachidien (LCR) était trouble, contenant à l'examen direct de nombreux polynucléaires (1200 éléments/mm³) et des cocci gram négatif dont la culture a isolé *Neisseria meningitidis*. Il n'existait aucun autre foyer infectieux. L'amélioration a été assez tardive sous ampicilline (12g/j) avec rémission totale après 15 jours.

La patiente P2 est de sexe féminin, âgée de 19 ans, originaire de Kef (nord ouest). Elle a été hospitalisée pour un syndrome méningé fébrile. La présence d'un purpura pétéchial fin associé à des lésions nécrotiques, évoquait fortement une méningite méningococcique de type purpura fulminant. Le LCR était clair contenant 40 éléments/mm³ avec prédominance de polynucléaires neutrophiles (90%). Aucun germe n'a été identifié à la culture du LCR. L'amélioration a été rapide sous ampicilline (12g/j).

Le patient P3, est de sexe masculin, âgé de 26 ans, originaire de Bizerte (nord) et a des antécédents de sinusites à répétition. Il rapporte le décès d'un frère en bas âge. Il a été hospitalisé pour prise en charge d'un syndrome méningé fébrile associé à un sepsis sévère et une hypoacousie sans purpura. La Ponction lombaire a ramené un LCR trouble contenant 6000 cellules/mm³ dont l'examen direct et la culture étaient négatifs. Devant la gravité et la notion de la porte d'entrée sinusienne l'origine pneumococcique était la plus probable. Le patient a reçu du céfotaxime (12g/j) et du dexaméthasone (16mg/j) entraînant une évolution favorable.

Données biochimiques (tableau1) :

Chez le patient P1, l'étude du complément a objectivé des dosages normaux de C3, C4. Le CH50 et l'AP50 étaient nuls, le C2 fonctionnel était de 78%. Les dosages antigéniques de C6, C7, C8, C9, C1inh et C1q étaient normaux. Le dosage antigénique de C5 était inférieur à 0,01%.

L'étude du complément chez la patiente P2 a montré des dosages antigéniques des fractions C3 et C4 normaux avec un dosage fonctionnel de CH50 effondré, l'AP50 était à 50%, le

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et exploration du système du complément des trois patients déficitaires : P1, P2 et P3

Patient	sexe	Age	Signe de gravité de méningite	Nbre d'épisode de	CH50 %	AP50 %	C2f %	C3 g/l	C4 g/l	C1inh g/l	C5 %	C6 %	C7 %	C8 %	C9 %	C1q%	Properdine %
P1	H	23	Purpura	1	0	0	78	1,100	0,223	0,332	<0,01	81	103	107	124	89	92
P2	F	19	Purpura	1	<10	50	52	1,21	0,41	0,49	0,04	91	50	89	134	100	--
P3	H	26	Septis grave	1	<10	-	-	1,345	0,347	-	<0,01	-	-	-	-	62	-

C2 fonctionnel était de 52%. Les dosages antigéniques des fractions C6, C8, C9, C1inh et C1q étaient normaux, celui du C5 à 0,04 %. Par ailleurs le taux du C7 était abaissé, de l'ordre de 50%.

Le profil du complément chez le patient P3 était semblable à celui du patient P1, à part un taux de C1q à 60%. L'AP50 et le C2 fonctionnel n'ont pas été dosés.

Étude familiale :

Les arbres généalogiques des deux familles F1 et F2 sont représentés dans les figures 2 et 3. Les membres prélevés des deux familles F1 et F2 étaient en bonne santé apparente.

L'étude du complément chez les membres de F1 a montré des taux de CH50 ainsi que des fractions C3, C4, C6, C7, C8, C9 normaux. Le dosage antigénique du C5 était normal chez 26 membres et inférieur à 70% chez les cinq autres.

L'étude du complément chez les membres de F2 a révélé des dosages du CH50 et des fractions C3, C4, C8 et C9 normaux. Le dosage antigénique du C5 était normal chez 13 membres et de l'ordre de 50% chez les 5 autres. Le taux de C7 était bas (50%) chez 4 membres.

DISCUSSION

Les déficits homozygotes en protéines de la voie finale commune du complément (C5-C9) se manifestent par des infections, principalement des méningites à *Neisseria meningitidis* (8). Ainsi, les individus déficitaires ont une fréquence de méningite 6000 fois supérieure aux individus normaux (9).

Nous rapportons dans ce travail trois cas de déficits en protéines C5 du complément dépistés à l'occasion d'une étude, de trois ans, visant à rechercher des déficits héréditaires en complément (DHC) au cours des méningites purulentes. Une cohorte de 91 cas était ciblée, l'ensemble des tests pratiqués a permis de recenser 10 cas de DHC, soit une prévalence de 11% (10/ 91). Plusieurs travaux se sont intéressés aux DHC au cours des méningites purulentes et particulièrement les méningites méningococciques endémiques. Ces études ont rapporté des prévalences variables de DHC allant de 0 à 50% (9). Les C5D n'ont été trouvés que dans trois séries. Une étude danoise a porté sur 125 cas de méningites méningococciques ; 3 cas de C5D uniquement ont été recensés, soit une prévalence de 0,8% (3/125) sur une durée de 20 ans (10). Une étude japonaise a porté sur 17 cas atteints de méningite sporadique et a rapporté une prévalence de 5,8% (1/17) (11). La troisième étude qui est la plus importante, est celle de Figen et al ; elle a porté sur 7732 cas de méningites purulentes (enfants et adultes) et s'est étalée sur une période de 33 ans. Vingt sept DHC ont été détectés dont, 4 C5D soit une prévalence très faible de 0,005% (4/7732) (8). Cette dernière étude se rapproche le plus de la notre, puisqu'elle s'est intéressée au dépistage des déficits au cours des méningites purulentes. Cependant, elle se distingue par une longue période d'étude (25ans versus 3 ans pour notre étude) et par le recrutement d'une population infantile en plus de celle adulte. Cette dernière est la seule ciblée par notre étude qui a recensés 3 C5D soit un cas de déficit par an et une prévalence de 3,3% (3/91). Ces données démontrent une prévalence relativement élevée des C5D chez les patients tunisiens présentant des méningites purulentes (Tableau 2).

Figure 2 : arbre généalogique de la famille F1

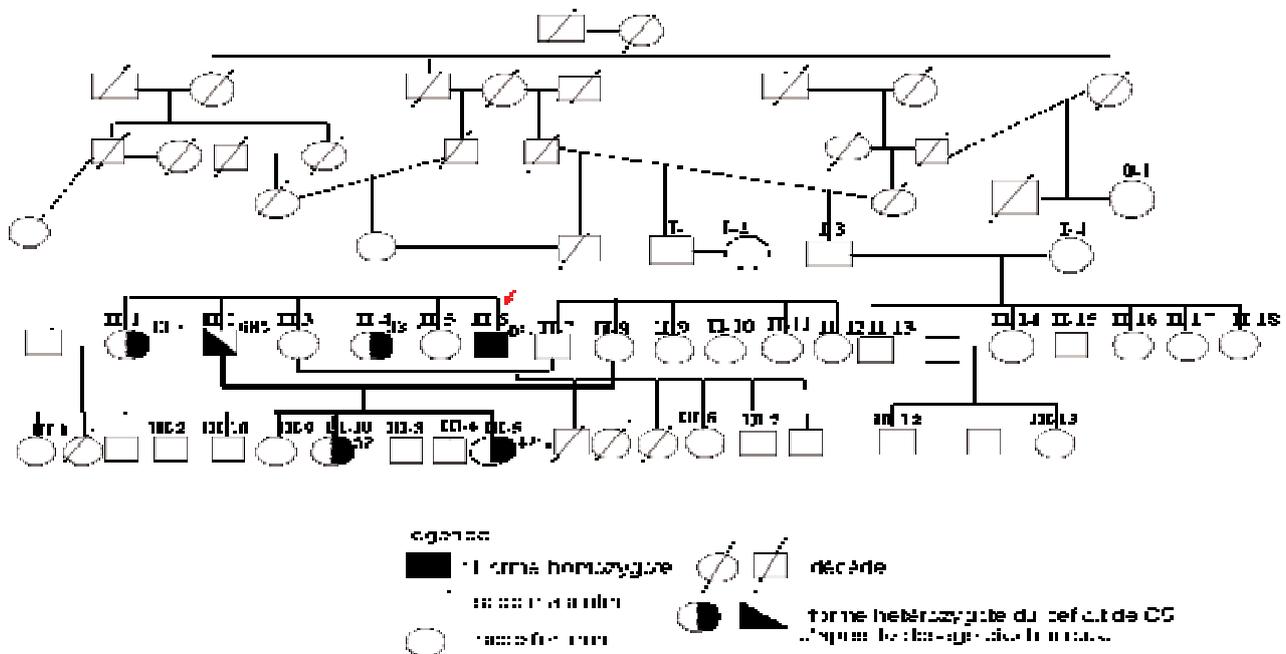


Figure 2 : arbre généalogique de la famille F2

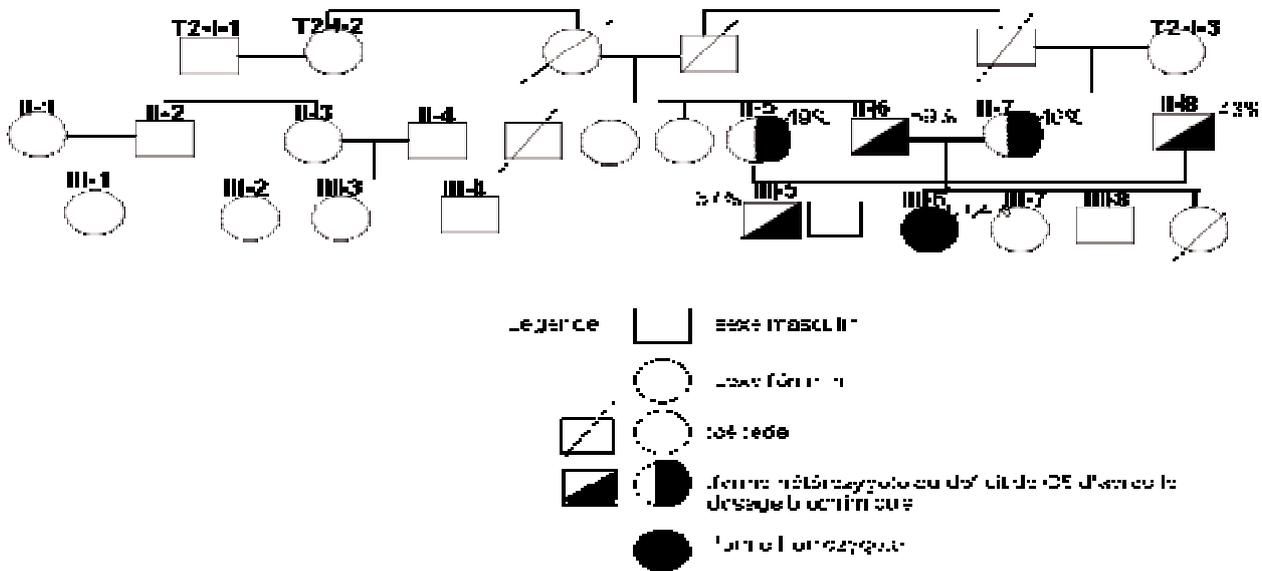


Tableau 2 : Prévalence des déficits en complément au cours des méningites sporadiques et purulentes rapportées dans la littérature

	Période	Nombre de cas de déficit en complément	Nombre de cas de CSD	Type de méningite	Référence
Etude danoise	20 ans	15 (15/125)	3	Méningite méningococcique	Nielsen HE et al 1989
Etude japonaise	-	9 (9/17)	1	Méningite sporadique	Nishizaki M et al 1992
Etude hollandaise	33 ans	36 (36/7732)	4	Méningite purulente	Fijen CA et al.1999
Notre étude	3 ans	10 (10/91)	3	Méningite purulente	

Ces études de dépistage systématiques et ciblées ont permis de rapporter au total 8 cas de CSD, dont 3 font partie de 22 cas décrits; soit sous forme de « case report » soit associés à des études familiales, ces données font état de 27 cas de CSD répertoriés dans la littérature.

Les 22 cas se répartissent en, un « case report » (12) chez une patiente où le CSD est associé à un syndrome sec (SS) et 21 cas de CSD suivies d'études familiales (13-32). L'analyse des données cliniques et épidémiologiques de ces cas rapportés, montre que le CSD touche les 2 sexes avec un sexe ratio F/H de 1,6/1. Les origines ethniques et géographiques sont très hétérogènes, 23% des cas sont d'origine africaine (5/22) et 18% caucasienne (4/22). La présentation clinique était à type de méningite à Neisseria dans 16 cas (75%), de connectivite dans 3 cas (15%), les trois autres cas présentaient des manifestations dermatologiques ou articulaires isolées à type de dermatite, dermatite eczématiforme et d'arthralgies. Les caractéristiques cliniques, biologiques et immunologiques des 19 patients avec CSD sont résumées dans les tableaux 3 et 4.

Nous nous sommes intéressés aux caractéristiques des 3 cas particuliers de CSD associés à des connectivites, il s'agissait d'un lupus érythémateux systémique (LES), d'un lupus discoïde et d'un SS. L'analyse clinique montre un âge de début

précoce dans un cas (11 ans), une susceptibilité aux infections (cutanées, génitales, respiratoires et ORL) dans un autre cas. Le bilan immunologique était classique chez les deux patientes atteintes de LES et de SS, avec présence d'anticorps antinucléaires et d'anti-ADN natif, dans le premier cas (14) et d'anticorps anti-SSA dans le 2ème cas (12) ; ces données n'étaient pas mentionnées chez le troisième cas. (Tableau 3). Chez les trois cas rapportés dans notre série, aucun signe clinique ou immunologique en faveur d'une connectivite n'a été noté. Ces trois cas se sont présentés dans un tableau clinique de méningite purulente, dont l'origine méningococcique a été confirmée dans un seul cas.

Concernant les 16 cas de CSD rapportés dans la littérature avec un tableau de méningite à méningocoque, l'âge moyen du premier épisode était extrêmement variable allant de 4 ans (31) à 44 ans (23) avec une moyenne de 18 ans. Dans notre étude, l'âge moyen de la manifestation de la maladie était de 22 ans, allant de 19 à 26 ans. Ces données suggèrent que l'âge de la survenue de la maladie est tardif aussi bien chez nos patients que chez les sujets décrits dans la littérature et que les CSD constituent un des facteurs de susceptibilité aux méningites purulentes chez l'adolescent et l'adulte jeune. La notion de récurrence et de chronicité des méningites est assez fréquente dans

Tableau 3 : Caractéristiques cliniques et biologiques des patients avec connectivites

Sexe	âge du début de l'infection	clinique	Autres infections	C3,C4	CH50	C5ag	Bilan immunologique	Références
F	11 ans	LE systémique	Méningite, otite, infection vaginale	Nx	0	0	AAN+++	Stephen I et al 1976
F	29 ans	LE discoïde	NM	NM	NM	NM	NM	Asghar SS.et al 1991
F	28 ans	SS	Non	Nx	<6%	<0,01µg/ml	AAN+1/80, :ssa +,adn,assb, aSm,arnp,acl:-	Thea H.M.et al 1995

NM : non mentionné, Nx : normaux, ag : antigénique, LE : lupus érythémateux, SS : syndrome sec

Tableau 4 : Caractéristiques cliniques biologiques des patients avec méningite

Sexe	âge	clinique	récidive	sérotype	C3/C4	CH50	AP50	C5h	C5a	C6	C7	C8	C9	Référence
F	23 ans	Méningite à N	1 épisode	-	N	<6U	-	0,5%	-	N	N	N	N	Snyderman R :et al 1979
M	15 ans	Méningite à N	2 épisodes	Y	N	<0,05%	-	0,05%	0%	50%	N	N	N	Petre G et al 1981
F	20 ans	Méningite à N	2 épisodes	C-B	-	ind	-	1%	ind	-	-	-	-	Boelaert J. et al 1985
F	20 ans	Méningite à N	2 épisodes	-	-	0	-	0	0	-	-	-	-	Hildenhagen O et al 1985
M	23 ans	Méningite à N	2épiso des	-	N	0	-	0	-	-	-	-	-	Cesbron et al.1985
M	19 ans	Méningite à N	2épiso des	W-135	N	ind	ind	-	<1%	N	N	N	N	Nielsen HE et al 1987
M	44 ans	Méningite à N	2 épisodes	W135	-	<6,5U/ml	-	-	ind	-	-	-	-	M.S.Rosen et al 1988
F	35 ans	Méningite à N	2 épisodes	B	N	<16U/ml	-	-	0%	-	-	-	-	F. Ducret et al 1988
F	15ans	Méningite à N	1épisode	B	-	<1%	>65%	-	<0,5%	-	-	-	-	A. Gianella et al. 1990
F	20 ans	Méningite à N	2 épisodes	X-B	-	6%	8%	-	<5IE	-	-	-	-	Figen C.A. et al 1989
F	16ans	Méningite à N	1épisode	W-135	-	7%	16%	-	<5IE	-	-	-	-	Figen C.A. et al 1989
F	10 ans	Méningite à N	1 épisode	-	-	0%	-	-	-	-	-	-	-	Ö. Sanal et al 1992
M	27 ans	Méningite à N	3épiso des	B-Y	-	ind	-	0	0	-	-	-	-	Acta clin BeLg 1993
F	15 ans	Méningite à N	2 épisodes	B	N	0%	0%	0	0	N	N	N	N	AKR chaudhuri et al 1994
M	5 ans	Méningite à N	1 épisode	-	N	<1%	4%	<1%	<0,05	N	N	N	N	N Pfarr et al 2005
M	4ans	Méningite à N	1 épisode	-	N	<50U/ml	<10	ind	ind	-	N	N	-	Eva Delgado et al

la littérature, en effet, 10 cas parmi les 16 C5D rapportés avaient présenté plus de 2 épisodes de méningite; soit une prévalence de 62,5% avec un nombre de récurrence allant de 1 à 3 épisodes (15-25, 27, 28, 30-32) (Tableau 4). Ceci n'a pas été le cas pour nos patients, qui n'avaient présenté ni antécédents de méningites ni récurrences sur une période de suivi de 3 ans. Par contre, la notion de gravité est trouvée dans tous les cas de C5D tunisiens, caractérisés par des purpuras pétéchiaux, un purpura fulminans et un sepsis sévère avec une coagulation intra vasculaire disséminée, cette notion n'est que de 62,5% des cas rapportés dans la littérature.

Sur le plan bactériologique, l'analyse du LCR a permis d'identifier le sérotype dans 10 cas sur les 16 cas rapportés. Le sérotype B était le plus répandu (6 cas). Trois cas avaient le sérotype W-135, 2 cas avaient le sérotype Y, 2 cas avaient respectivement le sérotype C et X, 3 cas avaient respectivement une co-infection par les sérotypes B-C, B-X et B-Y (22, 24, 29). Concernant notre étude, aucun sérotype n'a été identifié.

A côté des dosages fonctionnels, l'exploration de la fraction C5 chez les 22 cas rapportés dans la littérature s'est basée aussi bien sur des techniques fonctionnelles hémolytiques que sur des dosages immunochimiques. Les taux de la protéine C5 variaient de 0% (30) à moins de 1% selon les techniques fonctionnelles (16,17, 32) et de zéro à moins de 2 mg/dl, dans les études utilisant des quantifications biochimiques (15, 17, 20, 28). Ces dernières se sont basées essentiellement sur deux techniques l'immunodiffusion radiale (IDR) et l'ELISA. Un taux nul de C5 a été trouvé dans 6 études ayant utilisé l'IDR et 6 avaient des taux indéterminés selon la même technique. Par contre pour les études utilisant la technique ELISA, une seule avait rapportée un taux indétectable de C5 (32) et 5 études avaient réussi à mettre en évidence des taux faibles inférieurs à 2 mg/dl (30). Ces données confirment la supériorité des tests ELISA en terme de sensibilité par rapport aux techniques d'IDR, en démontrant la présence de formes de C5D avec des taux faibles de la protéine C5. Dans notre étude, le dosage de la protéine C5 a été pratiqué par la technique ELISA et a montré des taux variant de 0 à 0,04 %. Ce dernier profil a été objectivé chez la patiente P2 de notre étude, qui avait par ailleurs une activité résiduelle de l'AP50 estimée à 50%. Cette capacité d'hémolyse partielle peut être expliquée par la présence d'un faible taux de C5. L'absence d'une activité similaire au niveau de la voie classique (CH50 nul) pourrait être en rapport avec l'utilisation de dilutions plus importantes dans cette dernière. Cette hypothèse ne s'est pas confirmée car le dosage de cette activité à la même dilution était toujours nul.

Dans la littérature, 2 cas d'associations de C5D avec les autres déficits en protéines du complément ont été rapportés. Le premier cas est décrit par Robert H. et al où l'exploration du complément a trouvé un taux de la protéine C6 à 50% (17). Le deuxième cas décrit une association avec un déficit hétérozygote (partiel C4BQ0) de la protéine C4 (25). S'agissant de nos 03 patients, le dosage des terminaux (CAM) a objectivé chez la patiente P2 un taux de la protéine C7 à 50%, ce profil pourrait cadrer avec un déficit hétérozygote en C7 qui reste à confirmer par l'étude génétique.

Concernant les études familiales, l'analyse de 198 membres,

des 21 familles de C5D rapportés dans la littérature, a permis le diagnostic de 25 cas de C5D issus de 20 familles et 98 cas de déficit partiel en C5, soit dans 62,12% des cas.

L'analyse clinique des C5D a montré que 11 cas étaient asymptomatiques, 8 cas présentaient des épisodes de méningites (6 méningococciques, 1 purulente, 1 non typée), 5 cas présentaient des infections : 2 génitales, 2 pulmonaires, 1 otite récidivante, 1 cas présentait une double infection pulmonaire et méningée et le dernier cas une dermatite. Pour les 98 cas de déficit partiel en C5 un seul cas avait présenté une méningite à *Neisseria* et les 97 autres étaient asymptomatiques au moment de l'étude (25). Notre enquête familiale a intéressé deux familles et a porté sur 50 apparentés. Aucun C5D n'a été identifié, 10 cas de déficit partiel en C5 ont été colligés (20%), avec des taux de C5 de 33 à 68%. Ces sujets déficitaires partiels en C5 étaient tous cliniquement asymptomatiques et indemnes de toute pathologie infectieuse chronique avant et au moment de l'étude. Ces études familiales nous démontrent que les déficits partiels en C5 sont relativement fréquents et sont souvent asymptomatiques.

Une étude permettant de définir leur prévalence dans une population générale peut être biaisée et cette prévalence sous estimée si on cible uniquement les méningites et/ou les maladies autoimmunes. Par ailleurs, la plupart sont des déficits partiels et n'altèrent in vitro ni la fonction hémolytique (CH50) ni les dosages biochimiques de C3 et C4 : paramètres classiquement utilisés en routine pour l'exploration des protéines du complément.

Le traitement spécifique des DHC n'existe pas. Un seul cas de C5D rapporté a été traité par perfusion de plasma frais, afin de restaurer l'activité du système complémentaire (13). Concernant la conduite à tenir préconisée lors de la découverte d'un C5D compliqué ou pas d'une méningite, il est actuellement bien établi que les mesures préventives sont primordiales. Une prise en charge rigoureuse de ces sujets est nécessaire avec : (i) Information du patient en expliquant le risque infectieux encouru et en insistant sur une bonne hygiène de vie et la nécessité de traiter rapidement tout épisode infectieux même bénin. (ii) Un conseil génétique approprié par l'éviction des mariages consanguins pour prévenir la transmission à la descendance. (iii) Une vaccination anti-méningococcique qui reste néanmoins non exhaustive vu qu'elle ne couvre pas le sérotype B dont le vaccin est jusqu'à ce jour non disponible. Toutes ces mesures ont été appliquées pour nos patients à l'exception de P3 qui n'a pas bénéficié d'une vaccination (34).

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Notre étude montre que le C5D est assez fréquent en Tunisie au cours des méningites purulentes, ces méningites sont caractérisées par leur gravité et par leur survenue chez l'adulte jeune avec absence de notion de récurrence. Sur le plan biologique le dosage de la protéine C5 révèle des taux variables, ce qui témoigne de l'hétérogénéité des mécanismes mutationnels à

l'origine de ces déficits. Cette étude va ainsi être complétée par une exploration génétique afin de pouvoir caractériser les mécanismes moléculaires responsables du déficit en protéine C5 du complément en Tunisie.

D'après l'analyse des données de la littérature, cette étude a permis, du point de vue épidémiologique, de montrer une prévalence élevée des déficits partiels en C5, ce qui justifie l'intérêt d'un dépistage des C5D chez les groupes à risque:

méningites purulentes, infections chroniques, maladies auto-immunes et apparentés des C5D. Un suivi au long cours de ces sujets permettra de mieux caractériser leur profil en termes de susceptibilité aux maladies infectieuses, autoimmunes, inflammatoires et allergiques. Ces données seront d'un grand apport pour les études qui s'intéressent actuellement au C5 comme cible thérapeutique au cours de ces pathologies.

Références

- Walport MJ. Complement First and second of two parts. *N Engl J Med* 2001; 344: 1058-1140.
- Kohler PF, and Muller-Eberhard HJ. Immunochemical quantitation of the third, fourth and fifth components of human complement: concentrations in the serum of healthy adults. *J Immunol* 1967; 99: 1211.
- Wetsel RA. The complement. In; Morley BJ, Waport MJ, eds, *Facts Book Series*, Academic Press, 2000: 104.
- Tack BF, Morris SC, Prahl JW. Fifth component of human complement: purification from plasma and polypeptide chain structure. *Biochemistry* 1979; 18: 1490.
- Lundwall AB, Wetsel AR, Kristensen T, Whitehead AS, Woods DE, Ogden RC, Colten HR, Tack BF. Isolation and sequence analysis of cDNA clone encoding the fifth complement component. *J Biol Chem* 1985; 280: 2108.
- Sellami-Kallel M. , Abdelmalek R. , Zerzeri Y., L. Laadhar, J. Blouin, M. Zitouni, V. Fremaux Bacchi, T. Ben Chaabene et S. Makni. Déficit héréditaires en protéines du complément au cours des méningites purulentes étude de 61 patients adultes tunisiens et revue de la littérature. *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 2006
- Kazatchkine M, Hauptmann G, Nydegger U. Dosage hémolytiques des composants du complément. *Techniques du complément*. Paris: Editions INSERM. 1989.
- Figen CA, Kuijper EJ, TeBulte MT, Daha MR, Dankert J. Assessment of complement deficiency in patients with meningococcal disease in The Netherlands. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 98.
- Densen P, Figueroa JE, Complement deficiencies and meningococcal disease. *Clin Exp Immunol* 1991; 86: 57.
- Nielson HE, Koch C, Magnussen P, Lind I. Complement deficiencies in selected groups of patients with meningococcal disease. *Scand J Infect Dis* 1989; 21: 389.
- Nishizaki M. The association between deficiency of terminal complement components and the occurrence of meningococcal meningitis (abstract). *Fukuoka Igaku Zasshi*. 1992; 83: 201.
- Schoonbrood TH, Hannema A, Fijen CA, Markusse HM, Swaak AJ. C5 deficiency in a patient with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1995; 22: 1389.
- Miller ME, Nilson UR. A familial deficiency of the phagocytosis-enhancing activity serum related to a dysfunction of the fifth component of complement (C5). *N Engl J Med* 1970; 282: 345.
- Jacobs JC, Miller ME. Fatal familial Leiner's disease: a deficiency of the opsonic activity of serum complement. *Pediatrics* 1972; 49: 225.
- Rosenfeld SI, Kelly ME, Leddy JP. Hereditary deficiency of the fifth component of complement in man I. Clinical, immunochemical, and family studies. *J Clin Invest* 1976; 57: 1626.
- Snyderman R, Durack DT, McCarty GA, Ward FE, Meadows L. Deficiency of the fifth component of complement in human subjects. Clinical, genetic and immunologic studies in large kindred. *Am J Med* 1979; 67: 638.
- Peter G, Weigert MB, Bissel AR, Gold R, Kreutzer D, Mclean RH. Meningococcal meningitis in familial deficiency of the fifth component of complement. *Pediatrics* 1981; 67: 882.
- Hildenhagen O, Bitter-Suermann D. Recurring meningococcal meningitis in hereditary C5 deficiency. *Dtsch Med Wochenschr* 1985; 110: 1498.
- Nielsen HE, Koch C. Meningococcal Disease in Congenital Absence of the fifth component of Complement. *Scand J Infect Dis* 1987; 19: 635.
- Ducret F, Decoux M, Pointet P, Lambert C, Groppe E, Sedaillan A. Déficit héréditaire en C5 et méningite récidivante à *Neisseria meningitidis*. *Revue de Médecine Interne* 1988; 9: 534.
- Cesbron JY, Maillot F, Valance J, Langlet N, Kazatchkine M. Homozygotic C5 deficiency disclosed by purulent *Neisseria meningitidis*. *Presse Med* 1985; 14: 2287.
- Boelaert J, Joos R, Criel A, et al C5 deficiency in a white family. *Arch Intern Med* 1985; 145:1333.
- Rosen MS, Lorber B, Myers AR. Chronic meningococcal meningitis. An association with C5 deficiency. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1441.
- Figen CA, Kuijper EJ, Lindeboom SF, van Os J, van Putten JP. 2 families with meningococcal infection and a hereditary disorder of the 5th component of the complement system. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989; 133: 1796.
- A. Gianella-Boradori, L. Boradori PM Schneider. Combined Complete C5 Partial C4 Deficiency in Humans: Clinical consequences and Complement-Mediated Functions in vitro. *Clinical Immunology and Immunopathology* 1990; 55: 41.
- Asghar SS, Venneker GT, van Meegen M, Meinardi M, Hulsmans R F de Waal LP. Hereditary deficiency of C5 in association with discoid lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 376.
- Sanal O, Loos M, Ersoy F, et al Complement component deficiencies and infection C5, C8, and C3 deficiencies in three families. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 676.
- Mimori M, Yamauchi I, Nishimura Y, Takada K, Inai S A. Case of C5 deficiency with polyarthritis (abstract). *Rinsho Byori* 1992; 40: 660.
- Bols AJ, Janssens J, Peetermans w, Stevens E, Bobbaers H. Recurrent meningococcal infections in a patient with congenital C5 deficiency. *Acta clin BeLg* 1993; 48: 42.
- Chaudhuri AKR, Banatvala N, Caugant DA. Phenotypically similar clone of serogroup B *Neisseria meningitidis* causing recurrent meningitis in patient with the total C5 deficiency. *J Infect* 1994; 29: 236.
- Delgado-Cervino E, Gumersindo F, Lopez-Trascasa M. C5 complement deficiency in spanish family Molecular characterization of the double mutation responsible for the defect. *Mol Immunol* 2005; 42: 105.
- Pfarr N, Prawitt D, Kirschfink M, et al Linking C5 deficiency to an exonic splicing enhancer mutation. *J Immunol* 2005; 174: 4172.
- Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol* 1991; 4: 359.
- Kallel-Sellami M, Laadhar L, Zerzi Y, and Makni S. Complément deficiency and systemic lupus erythematosus : consensus and dilemma. *Expert rev clin immunol* 2008 ; 4 : 629.