

Le système du complément

I- Présentation du système

Le système du complément représente la composante humorale de l'immunité innée. C'est un système composé de plus de 50 protéines thermolabiles dont certaines sont solubles et d'autres sont membranaires.

Les protéines du complément sont synthétisées essentiellement par le foie. Toutefois, un nombre de cellules extrahépatiques synthétisent certaines protéines du système. Il s'agit des monocytes/macrophages, des cellules épithéliales, des adipocytes, des cellules endothéliales, des fibroblastes, des lymphocytes T et B,.....

Les protéines du système du complément se répartissent en :

- protéines effectrices impliquées directement dans les voies d'activation du complément.
- Protéines régulatrices.
- Récepteurs membranaires pour les différentes fractions du système du complément.

Dans l'exercice de ses fonctions immunitaires, le système du complément s'active en cascade biochimique. Les protéines effectrices de ce système possèdent une activité enzymatique qui ne se manifeste qu'après activation. Cette dernière peut avoir lieu soit en phase fluide soit à la surface de cellules ou de tissus.

II- Nomenclature

- La majeure partie des protéines impliquées dans les voies métaboliques effectrices sont désignées par la lettre C en majuscule suivie d'un chiffre, ex : C1, C2, C3,.... D'autres protéines du complément sont désignées par l'appellation « facteur » comme le facteur D, le facteur B.
- Quand la protéine est activée, on ajoute une barre horizontale sur son nom, ex : $\overline{C1r}$, et on lit C1r activé.
Quand une protéine est clivée, les fragments qui en résultent ayant des tailles différentes sont désignés par des lettres en minuscule ajoutées en suffixe, ex : C2a, C2b,..... D'une manière générale, le petit fragment est désigné par la lettre « a » alors que le gros fragment est désigné par la lettre « b », le contraire est valable uniquement avec la fraction C2.
- Cas particulier du complexe C1 ; les suffixes désignent les sous-unités et non des fragments ; C1q, C1r, C1s

III- Les voies d'activation

Le système du complément contribue à l'élimination des agents pathogènes de différentes manières nécessitant toutes néanmoins, une activation en cascade des protéines du complément conduisant au dégagement des sites actifs masqués sur les protéines avant dégradation.

Il existe trois voies d'activation du système du complément ; la voie classique, la voie alterne et la voie des lectines. Ces trois voies ont des points de départ différents mais qui se rejoignent dans la voie terminale commune aboutissant à la formation du complexe d'attaque membranaire.

1- La voie classique

C'est la première voie décrite.

a- Les activateurs de la voie classique

Essentiellement, les complexes immuns (complexe Ag-AC) dont l'anticorps est une IgM ou IgG (IgG1, IgG2, IgG3). En dehors des complexes immuns, la CRP complexée à ses ligands, certaines bactéries à gram négatif et certains virus, les corps apoptotiques et nécrotiques ainsi que la pentaxine peuvent activer cette voie.

b- Les protéines de la voie classique

Les protéines du complément qui contribuent à l'activation de cette voie sont : le complexe C1, C2, C4, C3 avec les protéines de la voie terminale commune C5, C6, C7, C8, C9.

c- La cascade d'activation

L'activation de la voie classique passe par plusieurs étapes, les premières étapes sont spécifiques à cette voie, mais les dernières concernant la formation du complexe d'attaque membranaire sont communes à toutes les voies d'activation de ce système.

Nous prendrons comme exemple d'activateur un complexe immun. Les différentes étapes de l'activation de la voie classique sont :

- La sous-unité C1q responsable de la reconnaissance détecte la présence de complexe immun. Elle interagit avec les fragments Fc des anticorps (IgM ou IgG) formant le complexe immun, s'active et conduit à l'auto-activation de C1r. La présence de deux IgG complexées est nécessaire pour l'activation du C1 alors qu'une seule IgM complexée est suffisante.
- Le $\overline{C1r}$ clive le C1s pour générer la C1 estérase : $\overline{C1s}$.
- A son tour $\overline{C1s}$ clive le C4 en C4a et C4b. Alors que le fragment C4a est libéré dans le milieu, le fragment C4b vient se fixer à la surface de l'antigène.

- Le C2 vient alors se lier au fragment C4b et il sera clivé à son tour par le $\overline{C1s}$ en C2a et C2b. Le C2a est un gros fragment qui reste lié au C4b pour former la C3 convertase classique C4b2a, et le fragment C2b sera libéré dans le milieu. Il possède comme le C4a une activité anaphylatoxique.
- La C3 convertase classique clive les molécules C3 en deux fragments C3a et C3b. Le C3a qui est un petit fragment possédant des activités anaphylatoxiques et chimiotactiques importantes est libéré dans le milieu. Le gros fragment C3b rejoint la C3 convertase classique C4b2a pour former la C5 convertase classique désignée C4b2a3b.

Ici se terminent les étapes propres à la voie classique et commencent celles de la voie terminale commune.

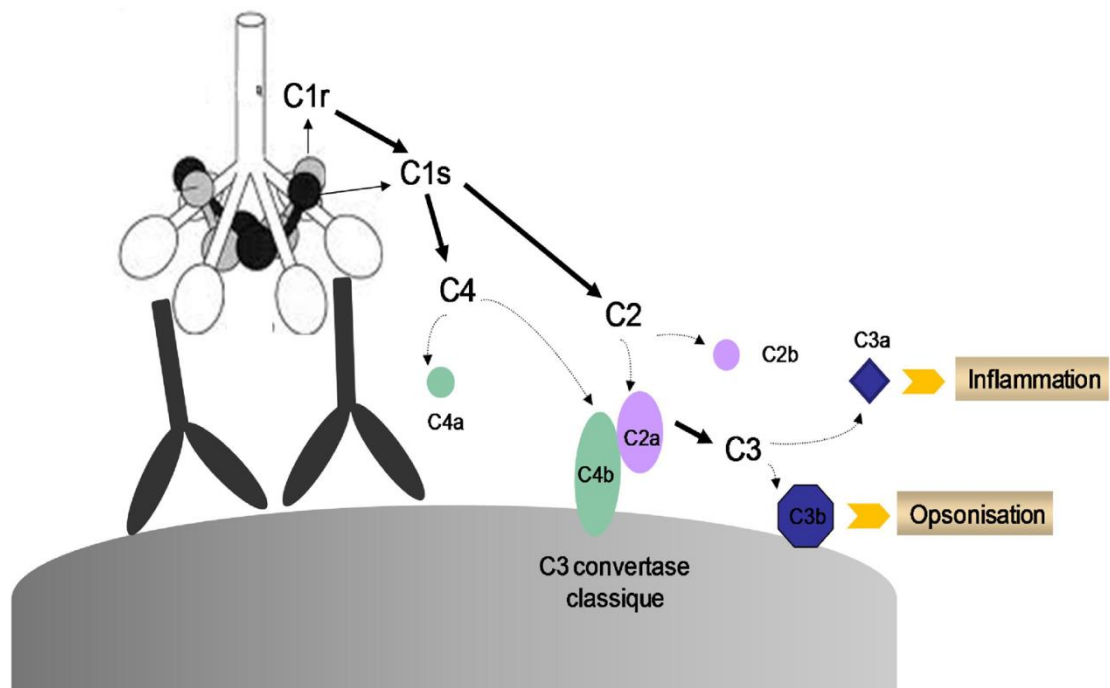


Figure 1: Cascade d'activation de la voie classique

2- La voie alterne

a- Les activateurs de la voie alterne

L'activation de cette voie ne nécessite pas la présence d'anticorps. Elle s'active directement lors d'un contact avec les pathogènes (bactéries, les virus, les parasites et les champignons). Elle est également activée par les globules rouges xénogéniques (GR des espèces autre que l'Homme (ex : le lapin)), les cellules infectées par les virus, et les IgA agrégés.

b- Les protéines de la voie alterne

Les protéines qui participent à la cascade biochimique sont $C3_{H_2O}$, facteur B (FB), facteur D (FD) avec les protéines de la voie terminale commune C5, C6, C7, C8, C9.

c- La cascade d'activation

Il est important de savoir que la voie alterne peut être mise en jeu dans deux situations :

- Présence de fragment C3b généré lors de l'activation du système du complément par une autre voie (classique, lectine) ou suite au tick over.
- Processus du tick over qui est un processus de l'immunité innée tendant à former la C3 convertase alterne d'initiation $C3_{(H_2O)}Bb$.

Le tick over est assuré grâce à une caractéristique que possède le C3 et qui lui permet de s'hydrolyser spontanément en phase fluide pour former la $C3_{H_2O}$ qui ressemble au C3b (C3b-like). Cependant, cette hydrolyse est réversible en absence d'activateur. Mais, en présence d'activateur, la $C3_{H_2O}$ se fixe à lui, et elle initie la cascade biochimique de la voie alterne.

Etapes de l'activation de la voie alterne dans le tick over:

- Le $C3_{H_2O}$ fixée sur l'activateur, lie le FB qui sera clivé en deux fragments ; Ba et Bb par le FD. Le fragment Ba est libéré dans le milieu, et le fragment Bb constitue avec $C3_{(H_2O)}$ la C3 convertase alterne d'initiation ($C3_{H_2O}Bb$).
- La C3 convertase alterne d'initiation clive d'autres molécules C3 en C3a et C3b. Les molécules C3b nouvellement générées viennent alors se fixer à la surface cellulaire pour constituer de nouvelles C3 convertases alternes plus stables en association avec le Bb ($C3bBb$).
- La C3 convertase alterne $C3bBb$ clive d'autres molécules C3. Les fragments C3b viennent se lier à la $C3bBb$ pour former la C5 convertase alterne constituée de plusieurs fragments C3b et un fragment Bb ($(C3b)_nBb$).

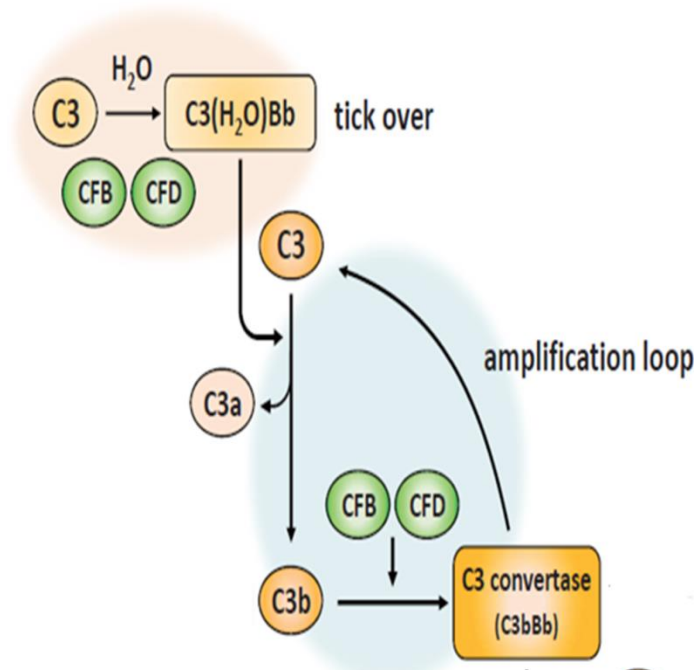


Figure 2: Activation de la voie alterne

Ici se terminent les étapes propres à la voie alterne et commencent celles de la voie terminale commune.

N. B :

Lorsque le complément est activé selon la voie classique ou des lectines, il y a génération du C3b qui aura plusieurs destinées :

- Continuer dans la voie d'activation initiale (classique ou des lectines)
- Oponiser l'activateur afin de faciliter sa phagocytose
- Initier la voie alterne qui joue le rôle de boucle d'amplification. Dans ce dernier cas les étapes de l'activation de la voie alterne sont identiques à celles du tick over mise à part l'intervention du C₃H₂O.

3- La voie des lectines

C'est la dernière voie décrite. Elle utilise les mêmes protéines de la voie classique à quelques différences près.

a- Les activateurs

Elle est activée directement par :

- Les micro-organismes qui exposent sur leurs membranes soit des résidus mannoses ou N-acétylglucosamines en position terminale des carbohydrates membranaires soit des groupes acetyl (acétylglycine, acétylcystéine, acetylcholine)
- Les corps apoptotiques

b- Les protéines de la voie des lectines

- Les collectines : renferment la Mannose binding lectin (MBL) et la collectine LK (CL-LK)
- Les ficolines 1, 2 et 3

Les collectines et les ficolines sont associées à des protéines désignées MASP (MBL associated protein). Il y a deux protéines MASP fonctionnelles MASP-1 et MASP-2.

Chaque molécule collectine ou ficoline est associée à deux protéines MASP ; MASP-1 et MASP-2.

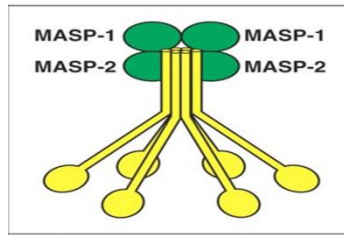


Figure 3: complexe MBL/MASP

- C2, C4, C3
- Les protéines de la voie terminale commune C5, C6, C7, C8 et C9.

c- La cascade d'activation

Le complexe MBL/MASP ressemble au complexe C1. La MBL étant l'unité de reconnaissance du complexe, elle détecte les résidus mentionnés ci-dessus sur les germes, s'active et active par conséquent la MASP-1 qui active à son tour la MASP-2.

Cette dernière active le C4 et le C2 de la même manière que le C1s conduisant à la formation de la C3 convertase classique C4b2a. Par la suite, il y aura clivage du C3 avec génération du C3b qui vient se déposer à côté du C4b2a et forme la C5 convertase.

Les étapes qui suivent sont communes aux trois voies d'activation.

4- La voie terminale commune

Dans les trois voies d'activation, la C5 convertase clive le C5 en deux fragments C5b et C5a. Le C5a est libéré en circulation et le C5b se dépose sur la membrane de l'activateur (germes, cellules autologues, cellules allogéniques, tissus,.....). Le dépôt du C5b prépare le terrain pour le dépôt et l'ancrage dans la membrane des autres protéines de la cascade. D'abord, il y a recrutement de C6, puis le complexe C5bC6 reçoit le C7 qui s'ancre dans la membrane et reçoit le C8 puis plusieurs molécules C9 qui s'ancrent dans la membrane formant un cylindre creux permettant le passage de l'eau à l'intérieur de la cellule conduisant à sa lyse. Le complexe formé par les protéines C5b, C6, C7, C8, (C9)_n est appelé complexe d'attaque membranaire (MAC).

5- Les produits de l'activation du système du complément

L'activation des protéines du complément conduit à la génération de :

- Anaphylatoxines

Renfermant essentiellement C3a et C5a. Elles jouent un rôle clé dans les réactions inflammatoires par le recrutement des leucocytes et l'activation des mastocytes.

- Opsonines

Renferment essentiellement le C3b et ses produits de dégradation. Les opsonines facilitent la phagocytose des pathogènes, des complexes immuns et des corps apoptotiques.

- Complexe d'attaque membranaire

Permettant la lyse directe par le complément des cibles antigéniques.

IV- La régulation du système du complément

1- Intérêt

- Interférer avec l'initiation des cascades d'activation
- Limiter l'amplification des cascades d'activation
- Protéger les tissus sains de l'hôte contre une activation excessive indésirable de la voie alterne.

2- Les mécanismes de la régulation

a- Inhibition

Les régulateurs du système du complément qu'ils soient membranaires ou solubles agissent selon deux modes d'action principaux :

- Dégradation des fragments actifs C3b et C4b en fragment inactifs

Ce mécanisme est assuré d'un côté par le facteur I qui est directement responsable du clivage des protéines du complément en fragments inactifs et de l'autre côté par un ensemble de régulateurs qui jouent le rôle du cofacteur pour le FI et marquent ainsi les protéines à dégrader.

- Dissociation des convertases (decay accelerating activity)

b- Régulation positive

Il y a un seul régulateur du système qui a une action positive potentialisant l'activation au lieu de la limiter. Il s'agit de la properdine qui stabilise la C3 convertase alterne d'initiation permettant le déclenchement de la cascade d'activation de la voie alterne.

3- Les protéines régulatrices solubles de la voie classique

La voie classique est sous le contrôle de deux protéines : C1 inhibiteur (C1inh) et C4b binding protein (C4bp).

- C1inh permet la dissociation du complexe C1 en se liant aux molécules C1s et C1r sous forme d'un tétramère C1inh-C1r-C1s-C1inh.
- C4bp dissocie la C3 convertase classique C4b2a en se liant au C4b. Elle joue le rôle également de cofacteur pour le facteur I (FI) qui inhibe le C4b en le dégradant en fragments inactifs.

4- Les protéines régulatrices solubles de la voie alterne

- Properdine

Stabilise la C3 convertase alterne d'initiation.

- Facteur I

Dégradation du C3b

- Facteur H

Cofacteur du facteur I pour la dégradation du C3b. Il a un double rôle :

- permet la dégradation des protéines C3b solubles afin d'empêcher leur dépôt sur les tissus sains.
- Le FH peut distinguer entre une surface activatrice de la voie alterne et une membrane saine de l'organisme. Ainsi, lorsque le C3b se dépose sur une surface saine, le FH joue le rôle de cofacteur pour le FI conduisant à la dégradation du C3b. Dans le cas contraire, lorsque le C3b se dépose sur une surface activatrice (ex : bactérie), le FH ne peut pas se lier à cette surface et au C3b en même temps et ne pourra pas jouer le rôle de cofacteur. Le FI n'aura pas la capacité de dégrader le C3b dans ce cas et la voie alterne est amorcée.

5- Les protéines régulatrices solubles de la voie des lectines

Elle est régulée par C1inh et la C4BP

6- Les protéines régulatrices solubles de la voie commune

Pour éviter l'assemblage du MAC à la surface des cellules saines empêchant leur lyse, deux protéines interfèrent avec son ancrage dans la membrane cytoplasmique. Il s'agit de la protéine S ou vitronectine et la protéine C ou clustrine.

7- Les inhibiteurs membranaires

Certaines cellules de l'organisme sont dotées de moyens de défense contre l'activation inappropriée du complément. Il s'agit de protéines membranaires capables d'inactiver les convertases et le MAC.

- Decay accelerating factor (DAF)

C'est le CD55. Elle dissocie les C3 et C5 convertases.

- Membrane cofactor protein (MCP)

C'est le CD46. Elle joue un rôle de cofacteur pour le facteur I et permet la dégradation de C3b et C4b.

- CR1

C'est un récepteur pour les fragments du complément C3b et ses fragments inactifs iC3b. Il joue le rôle d'inhibiteur du complément en exerçant en même temps la fonction cofactrice pour le FI permettant la dégradation du C3b et du C4b et la dissociation des convertases.

- CD59 inhibe l'assemblage du MAC.

V- Les récepteurs du complément

Plusieurs fractions et produits de dégradation de ce système possèdent des récepteurs membranaires. Ces récepteurs sont retrouvés à la surface de plusieurs types cellulaires notamment les cellules phagocytaires afin d'optimiser la phagocytose des agents pathogènes et des complexes immuns.

Il y a 3 groupes de récepteurs pour le complément ; les récepteurs pour les opsonines, les récepteurs pour les anaphylatoxines et les récepteurs pour le C1q.

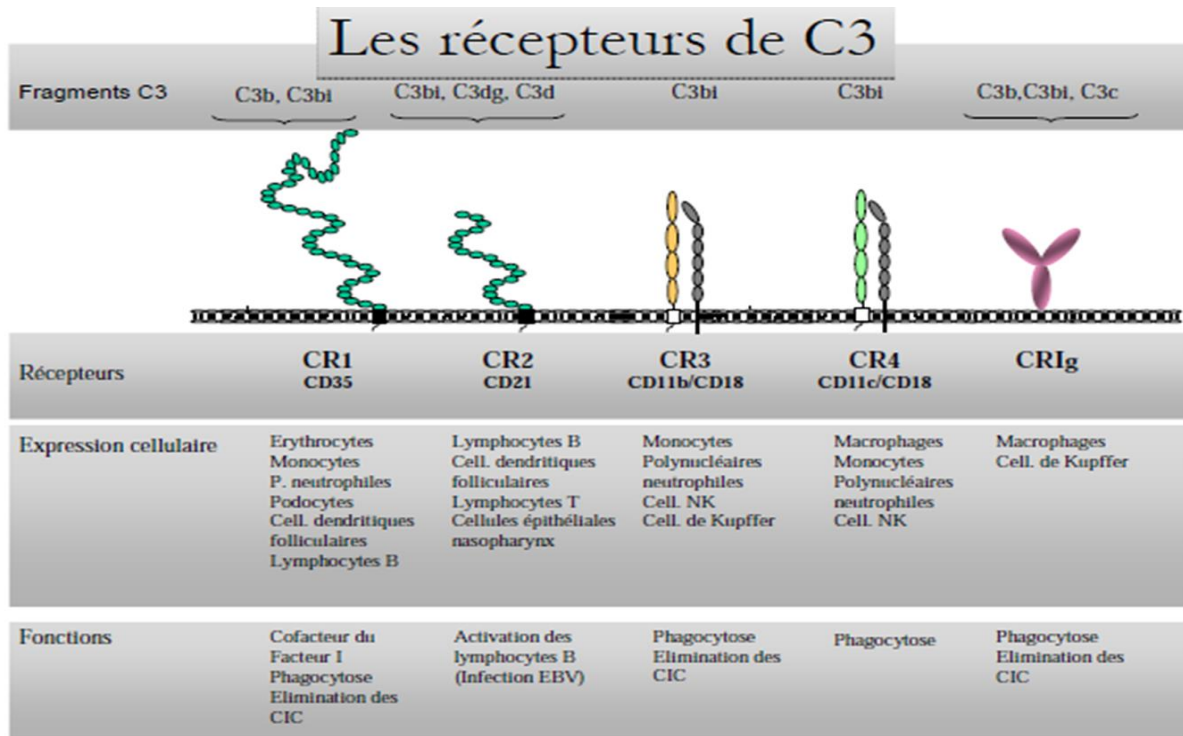
1- Les récepteurs des anaphylatoxines

Ils lient les anaphylatoxines actives C3a et C5a et leurs métabolites inactifs (C5adesArg).

Récepteur	Ligand	Effet biologique
C3aR (membranaire et intracellulaire)	C3a	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chimiotaxie ▪ Explosion oxydative ▪ Dégranulation des mastocytes et des basophiles ▪ Anti-inflammatoire (selon le type cellulaire) ▪ Renouvellement tissulaire ▪ Activation des LT et leur différenciation
C5aR1	C5a C5adesArg	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chimiotaxie ▪ Explosion oxydative ▪ Dégranulation des mastocytes et des basophiles ▪ Renouvellement tissulaire

C5L2	C5a C5adesArg	???????
------	------------------	---------

2- Les récepteurs des opsonines



- **CR1 (CD35)**

Retrouvé principalement sur les globules rouges, les cellules phagocytaires, les lymphocytes B. Il lie principalement le C3b, mais également le C4b avec une plus faible affinité. Il a des fonctions régulatrices pour le système du complément et participe à l'élimination des complexes immuns.

- **CR2 (CD21)**

Majoritairement exprimé à la surface des lymphocytes B, mais on le retrouve à la surface d'autres types cellulaires. Il fixe les fragments de dégradation du C3 (C3b, C3bi, C3d) et joue un rôle important dans l'activation du LB.

- **CR3 (CD11b/CD18)**

L'expression du CR3 est réservée aux leucocytes. Il lie principalement le C3bi et participe à l'élimination des complexes immuns.

- **CR4 (CD11c/CD18)**

Il est retrouvé sur les cellules myéloïdes, les cellules dendritiques, et les cellules NK. C'est le récepteur pour le C3bi.

- **CRlg**

Exprimé par les macrophages, il participe à l'élimination des complexes immuns.

3- Les récepteurs pour le C1q

Ce groupe renferme trois membres ; cC1qR, gC1qR et C1qRp. Ils sont impliqués dans l'élimination des corps apoptotiques et les complexes immuns par les macrophages et les cellules dendritiques.

VI- Les fonctions du système du complément

Le système du complément possède des fonctions immunitaires et non immunitaires.

1- Les fonctions immunitaires

a- Lyse cellulaire

La formation du MAC entraîne une augmentation de la perméabilité cellulaire et une lyse par hyper-osmose permettant l'élimination directe des microorganismes et des cellules.

b- La phagocytose

Lorsque le complément est activé quelle que soit la voie d'activation, il conduit au dépôt de C3b et de ses produits de dégradation à la surface des micro-organismes et des complexes immuns. Ces fragments permettent d'augmenter la sensibilité des micro-organismes et des complexes immuns à la phagocytose en se liant à leurs récepteurs sur les cellules phagocytaires.

c- L'inflammation

Les fragments C3a, C4a et C5a participent à l'initiation de la réaction inflammatoire. Ils ont l'aptitude de contracter les muscles lisses, d'augmenter la perméabilité vasculaire et de recruter les leucocytes au site inflammatoire.

- C5a est un chimio-attractant pour les PNN, les basophiles, les éosinophiles et les monocytes/macrophages.
- C3a est chimiotactique pour les éosinophiles seulement.

d- Complément et immunité adaptative

- Complément et LB

Les protéines du complément interagissent avec les lymphocytes T et B permettant d'optimiser leur fonctions immunitaires. Ceci est noté principalement au cours de l'activation des lymphocytes B grâce au CR2 (CD21) qui est impliqué dans l'activation du LB, la production des différentes classes des immunoglobulines et dans le développement des LB mémoires.

- Complément et LT

Il a été observé que le LT avait la capacité de produire du C3 qui agit en intracellulaire permettant d'augmenter la survie des LT, de moduler la différenciation des LTCD4+ et de potentialiser l'action cytotoxique des LTCD8+.

- Complément et cellules dendritiques

Le complément influence la réponse adaptative indirectement en augmentant l'expression des molécules de costimulation et la production des cytokines par les cellules dendritiques.

2- Les fonctions non immunitaires

- La promotion de la réparation tissulaire et de l'angiogénèse
- La mobilisation des cellules souches
- Le développement du système nerveux central
- Le control de l'implantation embryonnaire

VII- Exploration du système du complément

L'exploration du système du complément comporte plusieurs tests permettant de révéler les anomalies quantitatives et fonctionnelles pouvant toucher ce système.

Cette exploration concerne plusieurs axes :

- Dosages pondéraux des protéines du complément et leurs fragments de dégradation
- Tests fonctionnels
- Recherche des protéines membranaires
- Analyse génétique permettant l'étude du polymorphisme de certaines protéines du complément
- Recherche des auto-anticorps anti-complément

1- Dosage pondéral des protéines du complément et des produits de dégradation

Plusieurs techniques peuvent être utilisées en fonction de la protéine à doser. Ces dosages permettent de mettre en évidence trois situations :

- Un taux normal des protéines du complément qui n'exclue pas d'anomalie pour autant
- Une hypercomplémentémie en cas d'inflammation
- Une hypocomplémentémie qui peut être causée par :
 - ✓ Une consommation des protéines du complément par activation d'au moins une des trois voies d'activation
 - ✓ Un déficit congénital ou acquis d'une protéine du système

Plusieurs éléments peuvent aider à différencier entre ces deux situations. Parmi eux le dosage des fractions inactives de dégradations du C3b.

2- Tests fonctionnels

Ils sont de deux types ; les tests fonctionnels globaux et les tests fonctionnels individuels

a- Tests fonctionnels globaux

Ils tendent à reproduire in vitro l'activation d'une seule voie d'activation afin d'évaluer son fonctionnement global. Pour cela, il faut apporter l'activateur approprié pour la voie à tester et les inhibiteurs des autres voies. Historiquement, les premiers tests élaborés étaient des tests hémolytiques mais avec le développement technologique de nouvelles techniques plus simplifiées ont été mises au point.

Voie à étudier	Test fonctionnel global
Classique	<input type="checkbox"/> Complément hémolytique 50 (CH50) <input type="checkbox"/> Technique non hémolytique
Alternative	<input type="checkbox"/> Alternative pathway 50 (AP50 ou AH50) <input type="checkbox"/> Technique non hémolytique
Lectines	<input type="checkbox"/> Technique non hémolytique

- Principe du test hémolytique de la voie classique CH50

Ce test permet d'évaluer la voie classique et la voie terminale commune en mettant en présence dans les conditions opératoire permettant l'inhibition de la voie alterne (chélateur de Ca^{++} et de Mg^{++}) :

- Le plasma du patient à tester préparé en plusieurs dilutions
- Un système activateur de la voie classique consistant en un complexe immun globules rouge de mouton sensibilisés par des anticorps anti-globules rouges de mouton

Lorsque toutes les protéines de la cascade y compris les régulateurs solubles sont dans les normes (taux et fonction), le complément du patient s'active et entraîne la lyse des globules rouges avec libération de l'hémoglobine dont la mesure témoigne du degré du fonctionnement de la voie classique.

On mesure le CH50 qui correspond à la plus faible dilution conduisant à la lyse de 50% des GR mis au départ. Les résultats sont exprimés en U/ml ou pourcentage par rapport à un plasma humain normal.

Lorsqu'une des protéines est déficitaire quantitativement ou fonctionnellement, le CH50 est diminué ou effondré.

Lorsqu'une des protéines est en excès par rapport à la normale, le CH50 est augmenté.

- Principe du test hémolytique global de la voie alterne AP50

Permet l'évaluation globale de la voie alterne et la voie terminale commune en fournissant les éléments suivants :

- Le plasma du patient à tester en plusieurs dilutions
- Un activateur approprié consistant en les globules rouges de lapin

L'unité AP50 correspond à la plus faible dilution du plasma causant la lyse de 50% des GR de lapin initiaux.

L'interprétation de l'AP50 ressemble à celle du CH50

b- Tests fonctionnels individuel

Permettent d'évaluer le fonctionnement ou le dosage d'une seule protéine à la fois. Les techniques utilisées sont aussi diversifiées que les protéines à étudier.

3- Stratégie de l'exploration

L'exploration du système du complément doit suivre un algorithme décisionnel permettant de gagner du temps et de minimiser les dépenses.

- Les examens de première intention

Renferme le dosage pondéral des protéines C3, C4 avec le test fonctionnel global de la voie classique (CH50)

- Les examens de deuxième intention

En fonction des résultats des examens de première intention et du contexte clinique, les examens de deuxième intention seront choisis. Il peut s'agir des tests fonctionnels individuels, dosage pondéral d'autres protéines ou dosage des produits de dégradation du complément, test fonctionnel global d'une autre voie d'activation, étude génétique,.....