

Chapitre IV

Le système du complément

I- Introduction-définition

Le système du complément représente la composante humorale de l'immunité innée. C'est un système composé de plus de 35 protéines thermolabiles. Les protéines du système du complément se répartissent en :

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

Le système du complément s'active en cascade biochimique. Plusieurs protéines de ce système possèdent une activité enzymatique qui ne se manifeste qu'après activation. La seule protéine possédant une activité enzymatique intrinsèque est le facteur D.

II- Nomenclature

- La majeure partie des protéines impliquées dans les voies métaboliques 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 : 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,..... sauf pour le complexe C1 où les sous unités sont désignées par C1s, C1r et C1q, là il ne s'agit pas de fragments de dégradation mais de sous unités. 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.

III- 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 commune aboutissant à la formation du complexe d'attaque membranaire.

1- La voie classique

C'est la première voie décrite.

- *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 absence de complexe immun, la CRP complexée à ses ligands, certaines bactéries à gram négatif et certains virus peuvent activer cette voie.

- *Les protéines de la voie classique*

Les protéines du complément qui contribuent à l'activation de cette voie sont : le complexe C1 (composé des sous unités : C1q, C1r, C1s), C2, C4, C3, C5, C6, C7, C8, C9.

Les protéines régulatrices de cette voie sont : C1inh (C1 inhibiteur), C4bp (C4 binding protein) ainsi que le facteur I qui n'est pas spécifique de la régulation de cette voie.

- *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 étapes concernant la formation du complexe d'attaque membranaire sont communes à toutes les voies d'activation de ce système (fig.1).

Les différentes étapes de l'activation de la voie classique sont :

- L'activation commence par la rencontre entre un activateur (complexe immun par exemple) et la sous unité C1q. Ce dernier interagit avec les fragments Fc des anticorps (IgM ou IgG) formant le complexe immun, il 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 C1r clive le C1s pour générer la C1 estérase : C1s.
- A son tour C1s clive 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 C4a est le fragment le plus petit.
- Le C2 vient alors se lier au fragment C4b et il sera clivé par le 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 anaphylatoxique et chimiotactique importante est libéré dans le milieu. Le gros fragment C3b rejoint la C3 convertase classique C4b2a pour former la C5 convertase classique désignée C4b2a3b.
- ~~Cette dernière~~, a la capacité de cliver les molécules C5 en deux ; C5a qui est un petit fragment chimiotactique et C5b qui se fixe à la surface de l'activateur.
- Le C5b ainsi fixé sur la membrane de l'activateur permet le recrutement des molécules C6 et forme ainsi un complexe C5b-6. Ce complexe recrute une molécule C7, puis C8 pour former un complexe multimoléculaire C5b-8 qui sert de récepteur pour plusieurs molécules C9. Le complexe C5b-9_n génère des pores dans la membrane de l'activateur et conduit donc à sa lyse. C'est le complexe d'attaque membranaire (MAC).

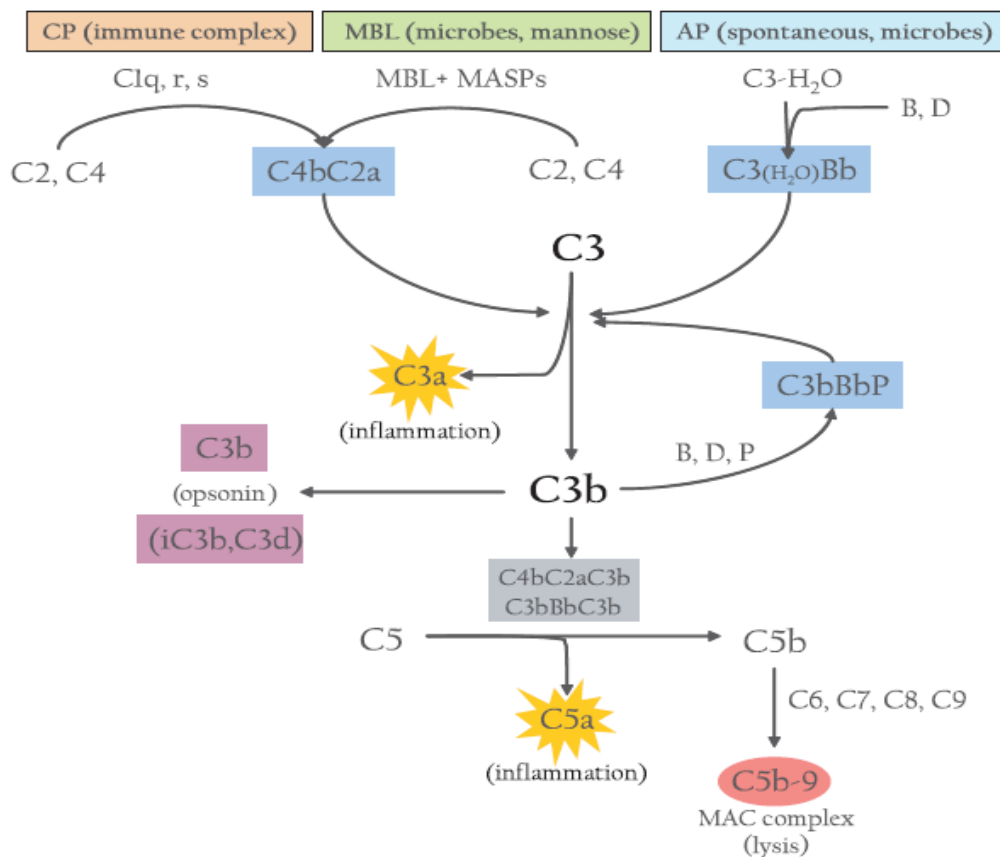


Figure 8: les voies d'activation du complément

2- La voie alterne

- 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 xénogéniques (d'autres espèces), les cellules infectées par les virus, et les IgA agrégés.

- Les protéines de la voie alterne

Les protéines qui participent à la cascade biochimique sont C3, FB (facteur B), FD (facteur D), C5, C6, C7, C8, C9.

Les protéines régulatrices sont : le facteur H, le facteur I et la properdine.

- La cascade d'activation

En phase liquide, et en absence de toute activation, la molécule C3 s'hydrolyse spontanément 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. L'activation de la voie alterne passe par plusieurs étapes (fig.1):

- La $C3_{H_2O}$ fixée sur l'activateur, lie le facteur B qui sera clivé en deux fragments ; Ba et Bb par le facteur D. 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 convertase alterne plus stable en association avec le Bb ($C3bBb$) ; c'est une boucle d'amplification).
- 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 ($(C3b)_nBb$).
- La C5 convertase alterne comme la C5 convertase classique, clive les molécules C5 en C5a et C5b, et à partir de ce moment, la cascade biochimique conduisant à la formation du MAC est identique à celle de la voie classique.

3- La voie des lectines

C'est une nouvelle voie de découverte récente. Elle utilise les mêmes protéines de la voie classique à quelques différences près. Elle est activée directement par les micro-organismes qui possèdent des résidus mannose ou N-acétylglucosamines en position terminale des hydrates de carbones de membrane de micro-organismes.

Cette voie est initiée par l'interaction des MBL (mannan binding lectin) avec les résidus mannoses ou N-acétylglucosamines sur les micro-organismes. Le MBL est l'équivalent de la molécule C1q, il est associé à deux molécules MASP1 et MASP2 qui à leurs tours sont équivalentes aux molécules C1r et C1s respectivement. L'activation du complexe MBL/MASP conduit à la formation de la C3 convertase classique $C4b2a$ et alors l'activation est identique à celle de la voie classique (fig.1).

IV- La régulation du système du complément

Les protéines régulatrices ont pour fonction de limiter l'activation excessive des différentes voies pour préserver les tissus sains. Ces protéines permettent soit de dissocier les C3 ou C5 convertases soit de dégrader le C3b et/ou C4b en fragments inactifs C3bi, C3dg, C3d et C4bi. Néanmoins, il existe une seule protéine qui régule positivement la voie alterne, il s'agit de la properdine qui stabilise la C3 convertase alterne et empêche sa dissociation par le facteur I.

1- La voie classique

La voie classique est sous le contrôle de deux protéines : C1inh et C4bp.

- C1inh (C1 inhibiteur): il permet la dissociation du complexe C1 en se liant aux molécules C1s et C1r sous forme d'un tétramère C1inh-C1r-C1s-C1inh.
- C4bp (C4 binding protein): elle dissocie la C3 convertase classique $C4b2a$ en se liant au C4b. elle joue le rôle de cofacteur pour le facteur I qui lui, a la capacité de dégrader le C4b en fragments de dégradation inactifs.

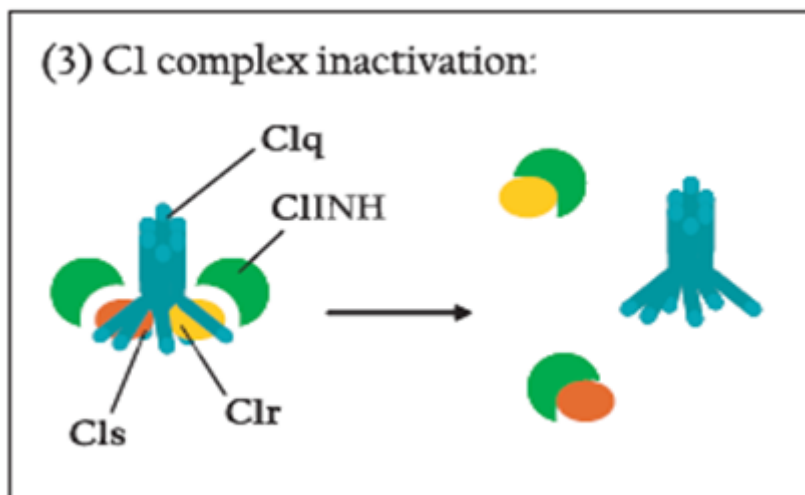


Figure 9: Régulation de la voie classique par le C1inh

2- La voie alterne

Elle est régulée négativement par le facteur I (FI) et son corécepteur le facteur H (FH), qui limite l'activation spontanée de $C3_{H2O}$ et évite la lyse des cellules saines de l'organisme.

De plus, la properdine est un régulateur positif permettant de stabiliser la $C3$ convertase alterne initiale.

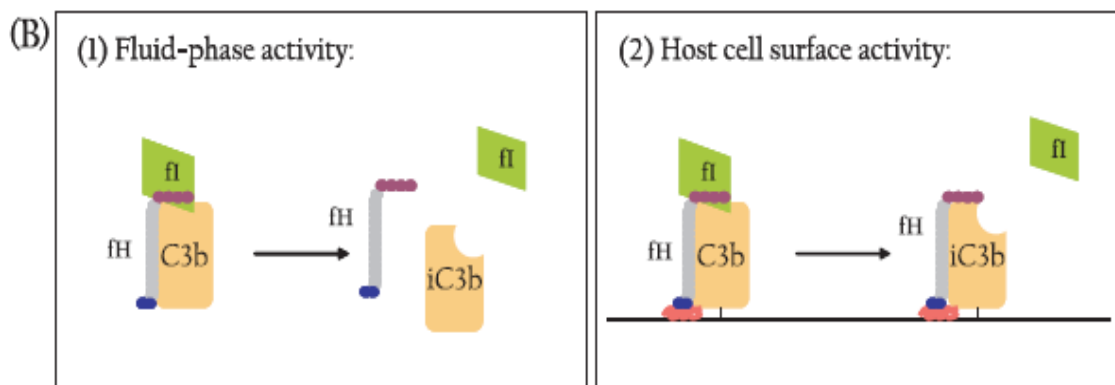


Figure 10: Inactivation du $C3b$ par le FH/FI

3- La voie des lectines

Elle est régulée par les mêmes régulateurs de la voie classique.

4- La voie commune

Pour éviter l'assemblage du MAC à la surface des cellules saines, et donc pour éviter leur lyse, deux protéines interfèrent avec sa formation. Ces sont la protéine S (ou vitronectine) et la clustrine.

5- 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) : il dissocie les C3 et C5 convertases.
- Membrane cofactor protein (MCP) : joue un rôle de cofacteur pour le facteur I et permet la dégradation de C3b et C4b.
- CD59 : inhibe l'assemblage du MAC.
- CD35 ou CR1 : joue le rôle de cofacteur du facteur I

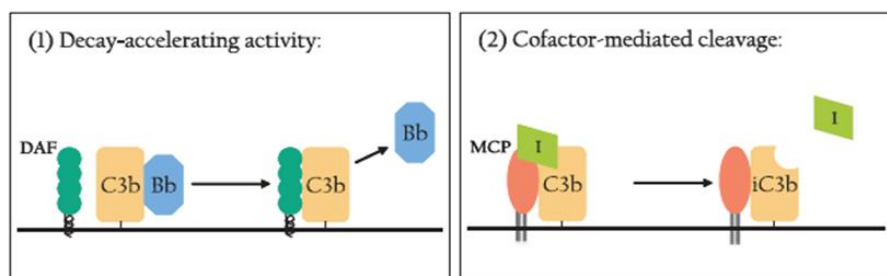


Figure 11: Régulateurs membranaires du système du complément

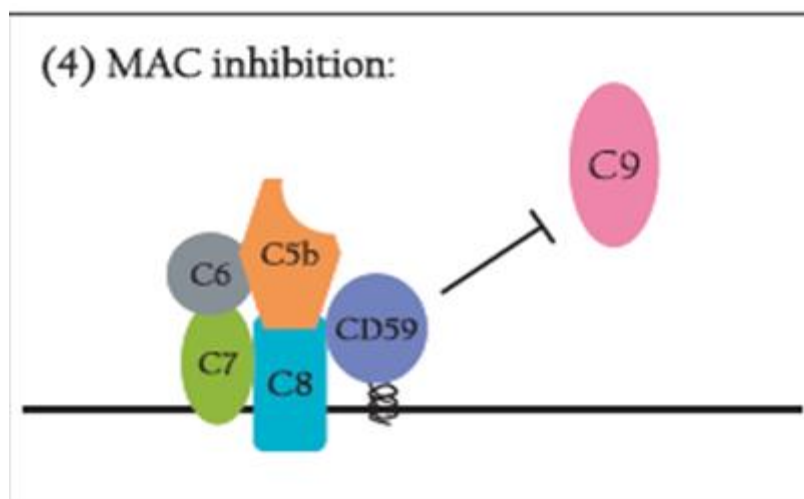


Figure 12: Inhibition de l'assemblage du MAC

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.

- **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 intervient essentiellement dans le mécanisme de clearance des complexes immuns circulants

- **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). Il intervient ainsi dans les phénomènes de l'activation des LB.
- **CR3 (CD11d/CD18)** : l'expression du CR3 est réservée aux leucocytes. Il lie principalement le C3bi.
- **CR4 (CD11c/CD18)** : il est retrouvé sur les cellules myéloïdes, les cellules dendritiques, et les cellules NK. C'est le récepteur pour le C3bi.
- **Les récepteurs aux anaphylatoxines C3a et C5a** : C3aR et C5aR

Ces deux récepteurs ont une expression ubiquitaire. La fixation des C3a et C5a à leurs récepteurs spécifiques induisent une chimiotaxie des cellules vers le site inflammatoire ainsi que la libération de médiateurs responsables de l'anaphylaxie.

- Le C1qR : il intervient dans le processus d'élimination des complexes immuns circulants en optimisant leur phagocytose.

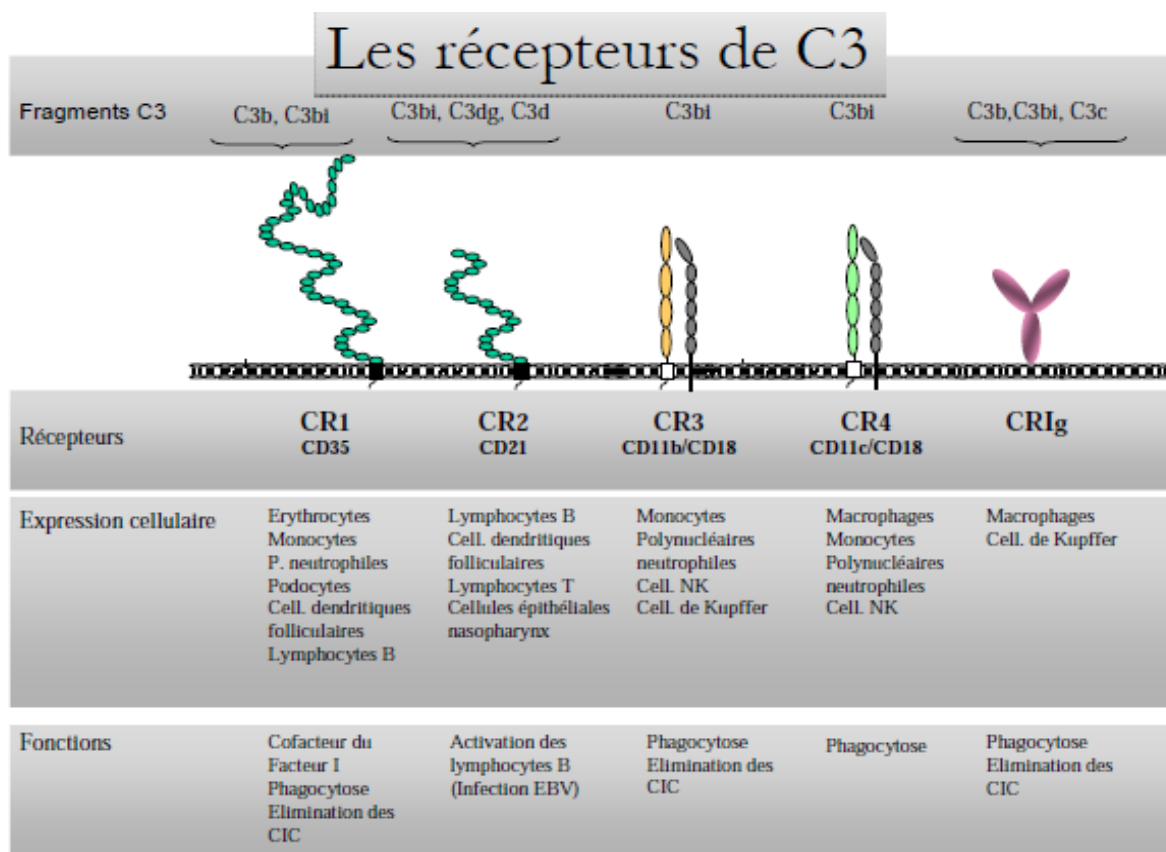


Figure 13: Récepteurs du C3b et ses produits de dégradation

VI- Conséquences biologiques de l'activation du complément

1- Lyse cellulaire

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

2- La phagocytose

Lorsque le complément est activé, quelle que soit la voie d'activation, il conduit au dépôt de C3 et de ses produits de dégradation à la surface des micro-organismes. Ces fragments permettent d'augmenter la sensibilité des micro-organismes à la phagocytose en se liant à leurs récepteurs sur les cellules phagocytaires.

3- L'inflammation

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

- C5a : chimio-attractant pour les PNN, les basophiles, les éosinophiles et les monocytes/macrophages.
 - C3a : chimiotactique pour les éosinophiles seulement.
- 4- Interface entre l'immunité innée et l'immunité adaptative. Ceci est noté principalement au cours de l'activation des lymphocytes B.