



**Faculté de Médecine Taleb Mourad
Département de Médecine**

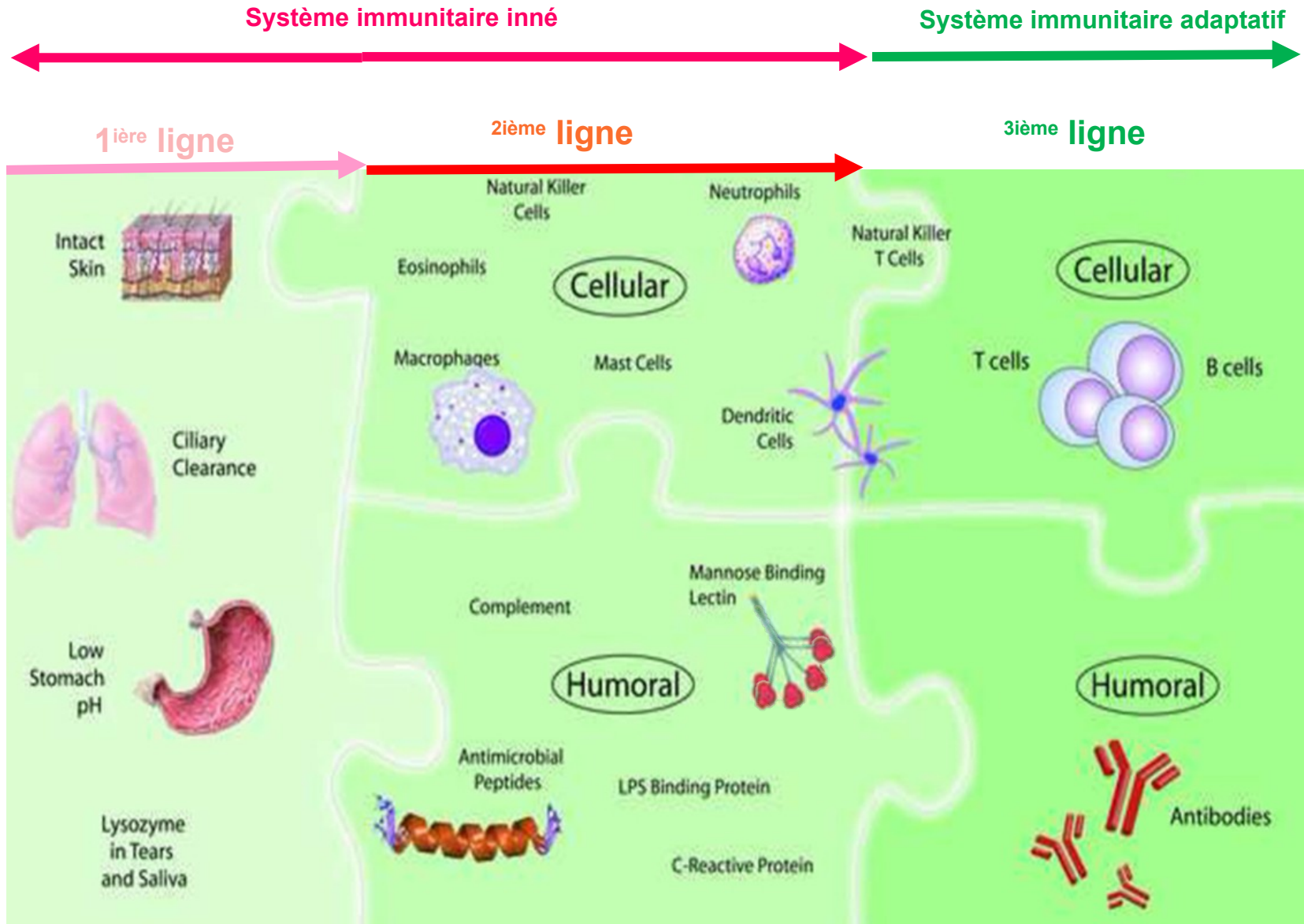
2^{ème} année de Médecine

Dr YAHIAOUI.A: Maitre Assistante en Immunologie Médicale

Systeme du complément

Le 28 / 05/2025

I. Introduction



I. Introduction

- ▶ Effecteur humoral central de l'immunité innée
- ▶ 1er mécanisme de défense contre les infections
- ▶ Regroupe des protéines circulantes et membranaires: environ de 50 protéines
- ▶ Le système est actif à bas bruit en permanence
- ▶ S'active en cascade biochimiques
- ▶ 03 principales voies d'activation: classique, des lectines, alterne

I. Introduction

❑ Deux fonctions biologiques :

maintien de l'homéostasie

▶ **Elimination des agents agresseurs par:**

- **Opsonisation** : favorise leur reconnaissance et leur phagocytose
- **Lyse** : CAM perce la membrane des agresseurs et entraîne leur mort

▶ **Protection des tissus:**

- le système est hautement régulé afin d'éviter toute lésion des tissus sains
- Clairance des corps apoptotiques et nécrotiques

I | Introduction

□ Production :

➤ Foie

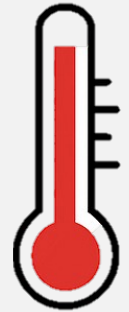
➤ Cellules extrahépatiques:

- ✓ Monocytes/MØ
- ✓ LT, LB
- ✓ Cellules épithéliales
- ✓ Adipocytes
- ✓ Fibroblastes
- ✓ Cellules endothéliales

□ Proteines Thermo-labile:

✓ 56°C : inactivation en 30min

✓ 0~10°C : inactivation en 3~5 jours



II Composants du complément

□ **Protéines du système du complément se répartissent en :**

- **Protéines effectrices** impliquées directement dans les voies d'activation du complément
 - Composants d'initiation
 - Composant enzymes
 - Composants substrats
 - Composants de la voie terminale
- **Protéines régulatrices**
- **Récepteurs membranaires** pour les différentes fractions du système du complément.

Protéines effectrices

- Composants d'initiation: C1q, MBL, ficoline...

- Composant enzymes:

- C1r C1s
- MASP1 MASP2 MASP3
- C2
- FB FD FI

- sérines protéases de la famille de chymotrypsine

- Site enzymatique est porté par la chaîne légère qui reste liée à la chaîne lourde par pont S-S sauf le FD

- FI et FD ne sont pas des zymogènes, actives au cours de la biosynthèse

- Composants substrats: C4, C3, C5

- Composants de la voie terminale: C6, C7, C8, C9

Protéines régulatrices

➤ Par activation → Properdine

➤ Par inhibition:

Molécules solubles

C1inh ,C4BP,FH, vitronectine(proteine S),clustérine

Molécules membranaires

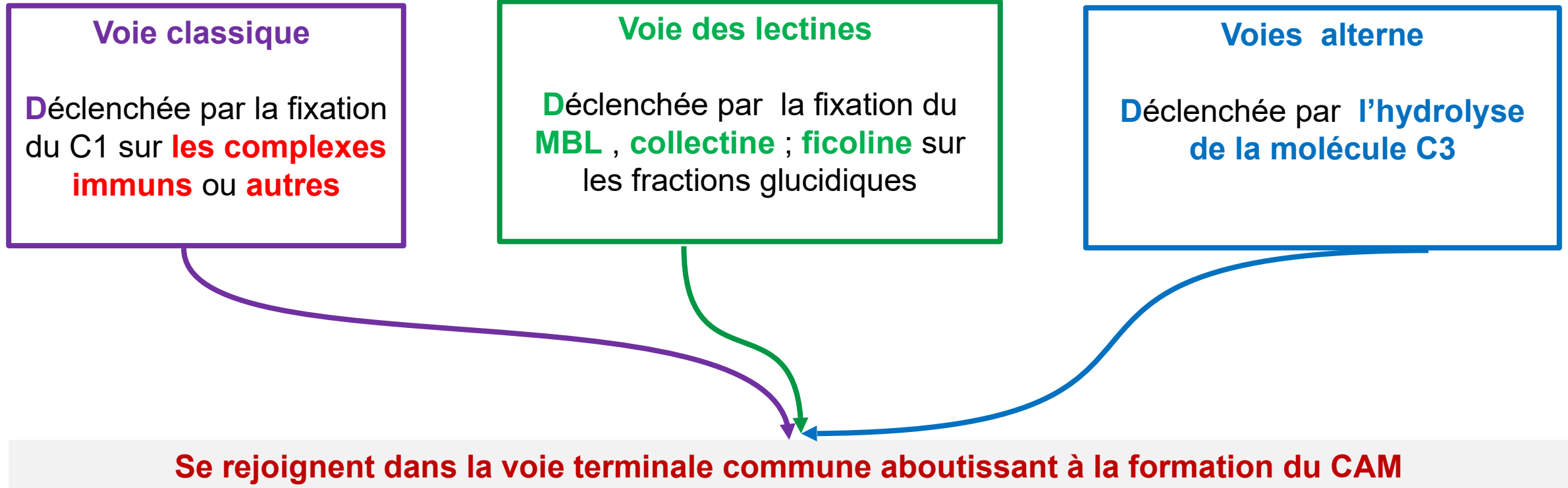
CD46(MCP), CD55 (DAF), CD59 (protectine)

Récepteurs membranaires

- CR1
- CR2
- CR3
- CR4
- C3aR,C5aR

III | Voies d'activation du complément

Le système du complément est activé par trois voies principales



NB: Plasmine , thrombine , kallikreine , les protéases des PNN et Mφ : activent le complément



Voie classique

- La première voie décrite et la plus ancienne
- Essentiellement, elle est activée par les complexes immuns (Ac-Ag) ou des Ig agrégées
- Chez l'homme cette voie est activée par les **IgG** (1,3,2) (C γ 2) et les **IgM** (C μ 3)
- **IgM hexamère** active mieux que IgM pentamère
- **IgG agrégées en hexamères** activent mieux
- **IgG3 sont plus cytotoxiques** que les IgG1

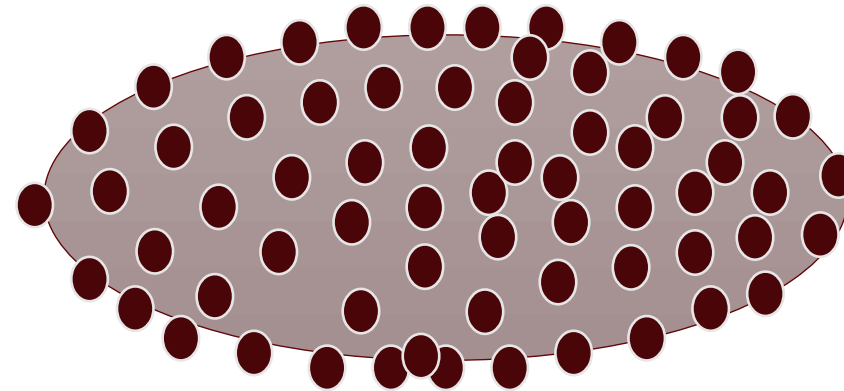
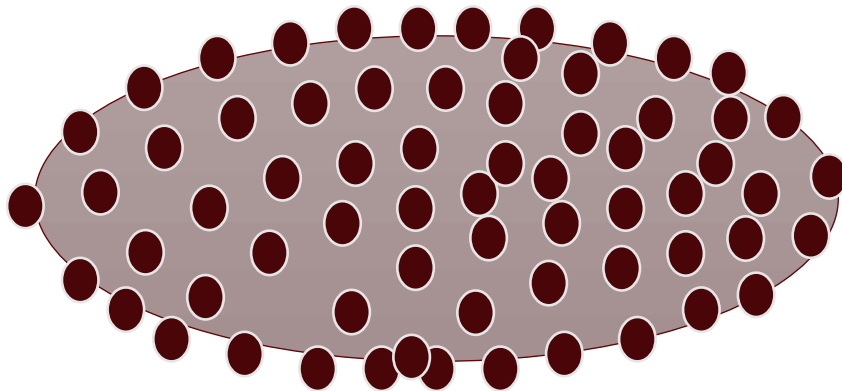
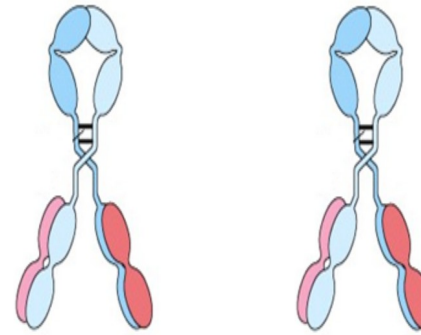
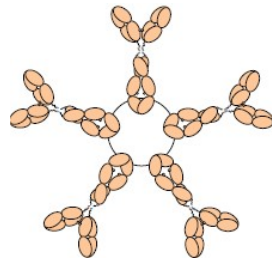
Plusieurs PAMPS et DAMPS peuvent activer la voie classique : BGN, virus, corps apoptotiques et nécrotiques(ADN) ,CRP complexée à ses ligands



Voie classique

Déclenchée par les complexes immuns

Initié par le complexe C1



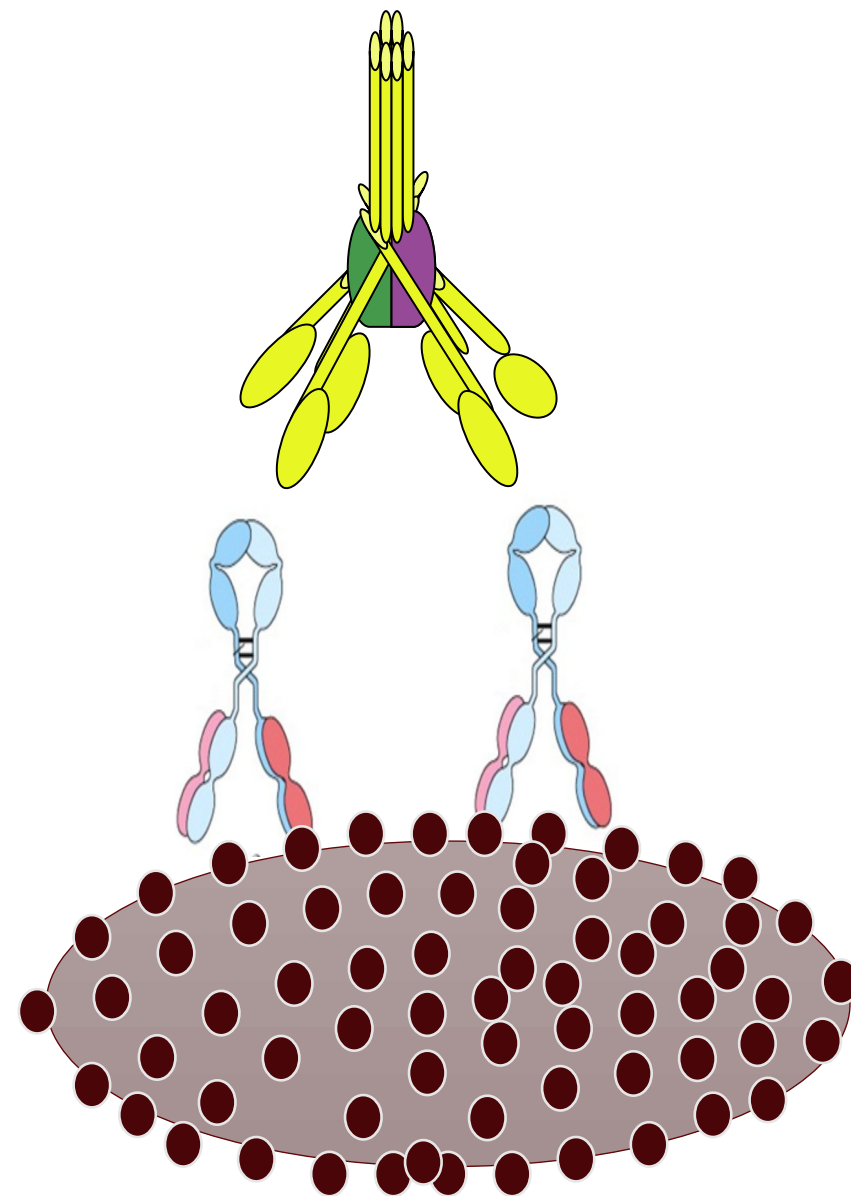
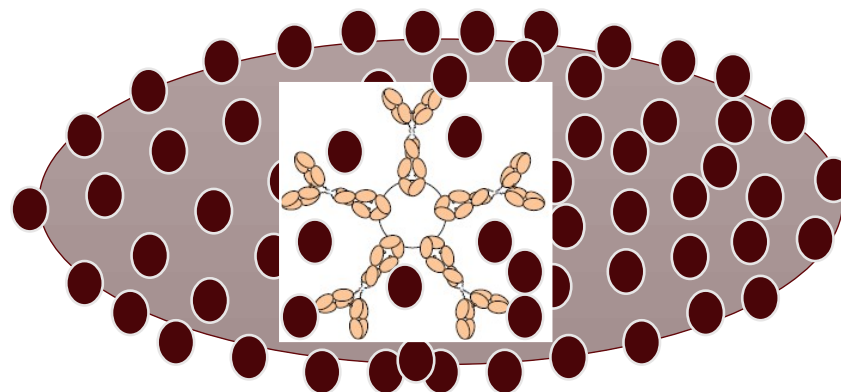
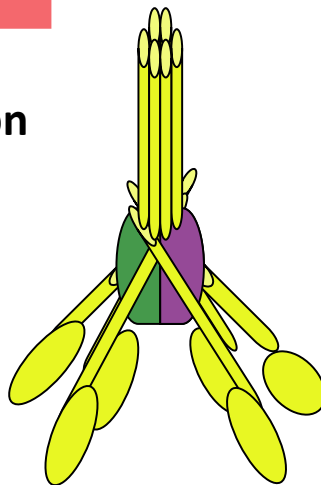
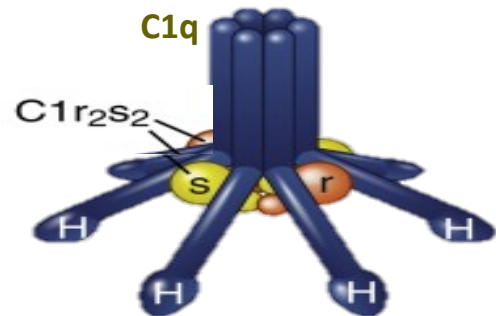


Voie classique

Déclenchée par les complexes immuns

Initié par le complexe C1= C1r2s2+C1q

La fixation des **IgG** ou **IgM** sur l'Ag permet l'apparition
du site de fixation du C1q sur les fragments Fc

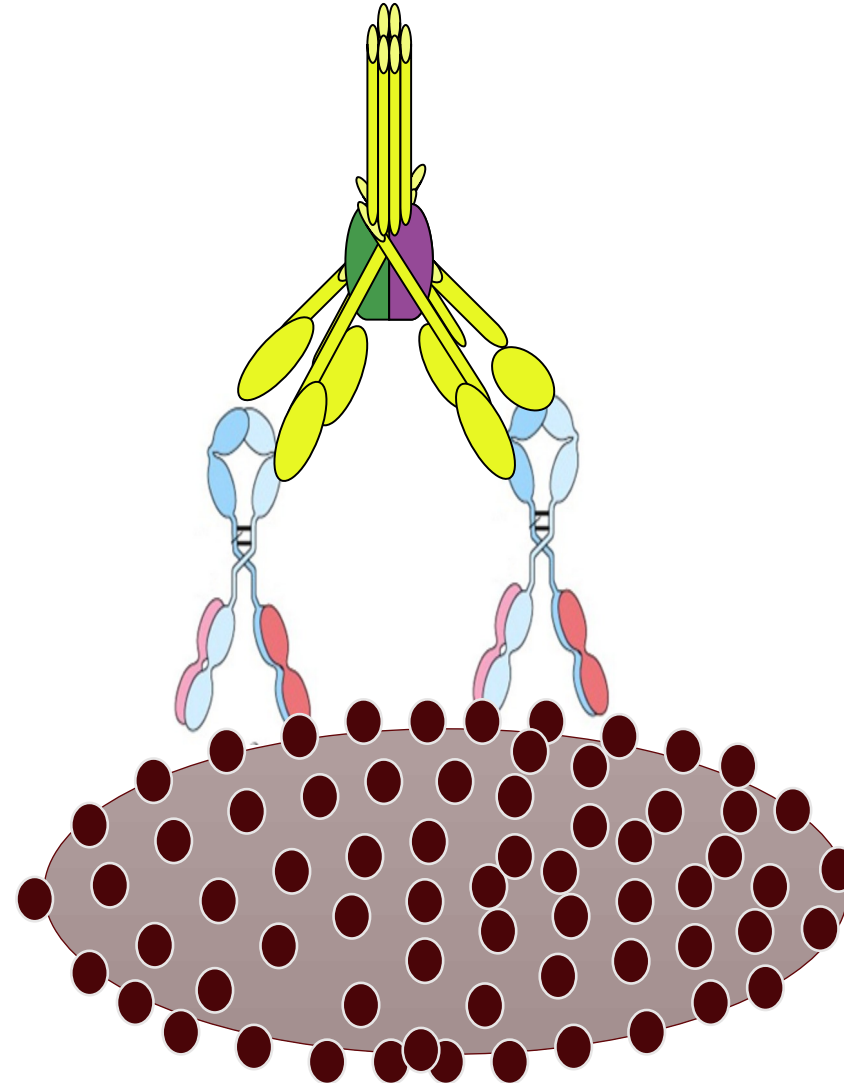
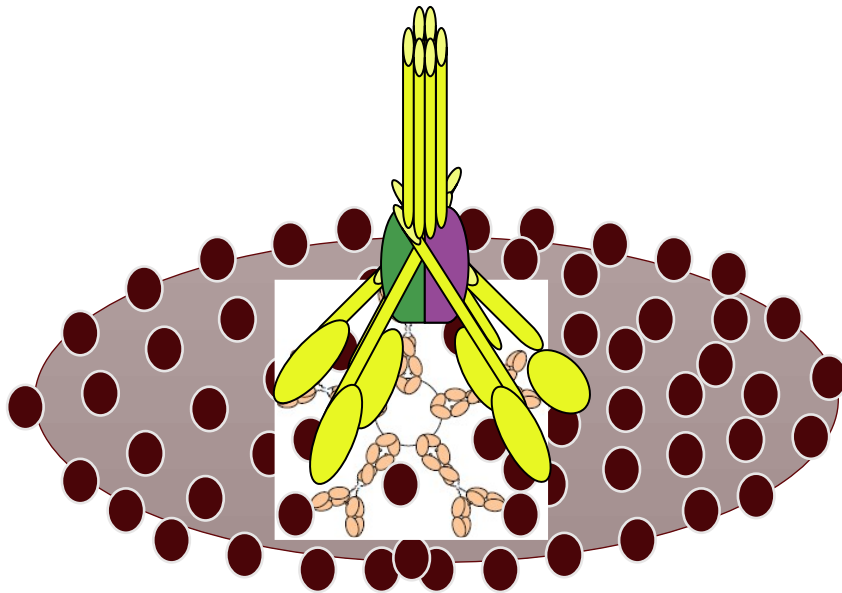




Voie classique

Déclenchée par les complexes immuns

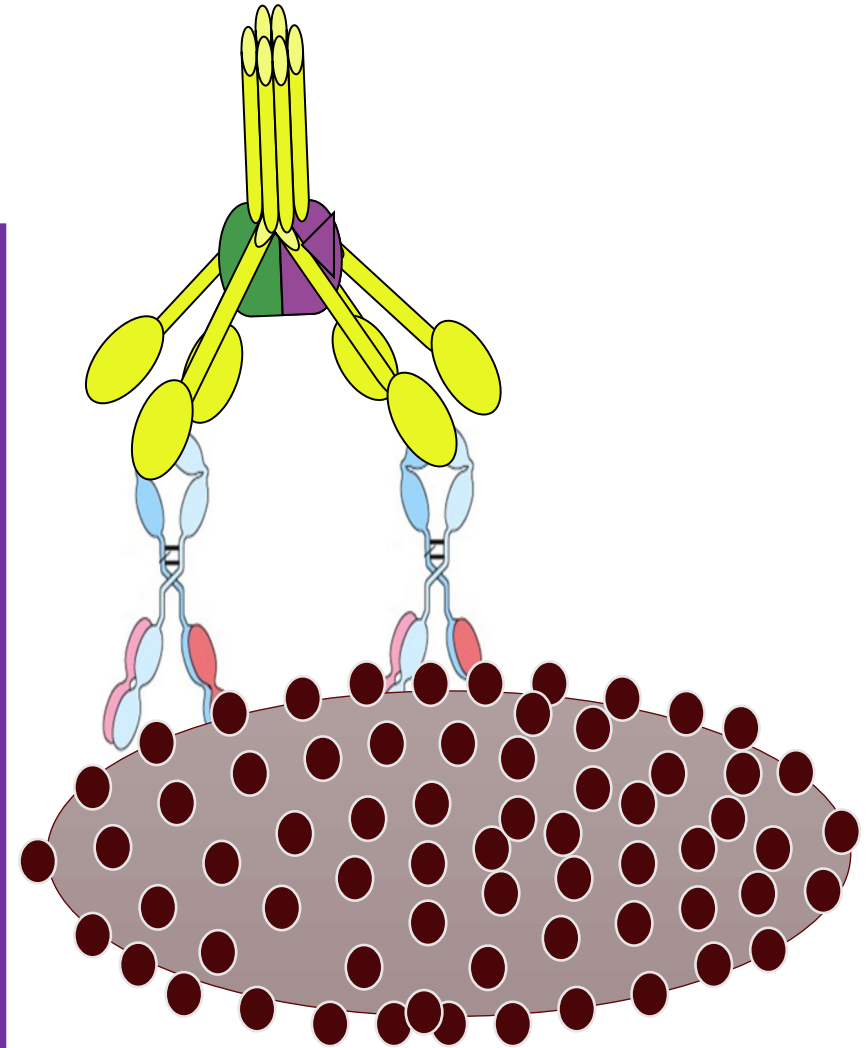
Initié par le complexe C1





Initié par le complexe C1

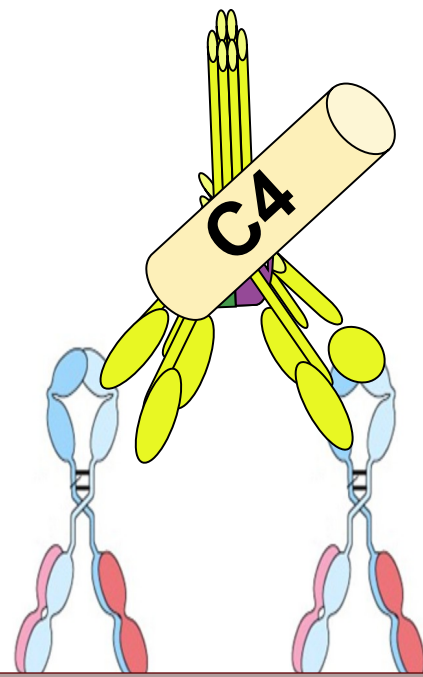
- Fixation du C1q par au moins 2 têtes globulaires
- Changement allostérique de la partie collagenique
- **Clivage du C1r** en deux chaînes restent liées
 - L'activité enzymatique est porte par la chaîne légère
- **C1r activé clive** le C1s , les 2 chaîne restent liées
 - L'activité enzymatique est portée par le petit fragment





Formation de C3 convertase

C4b2a



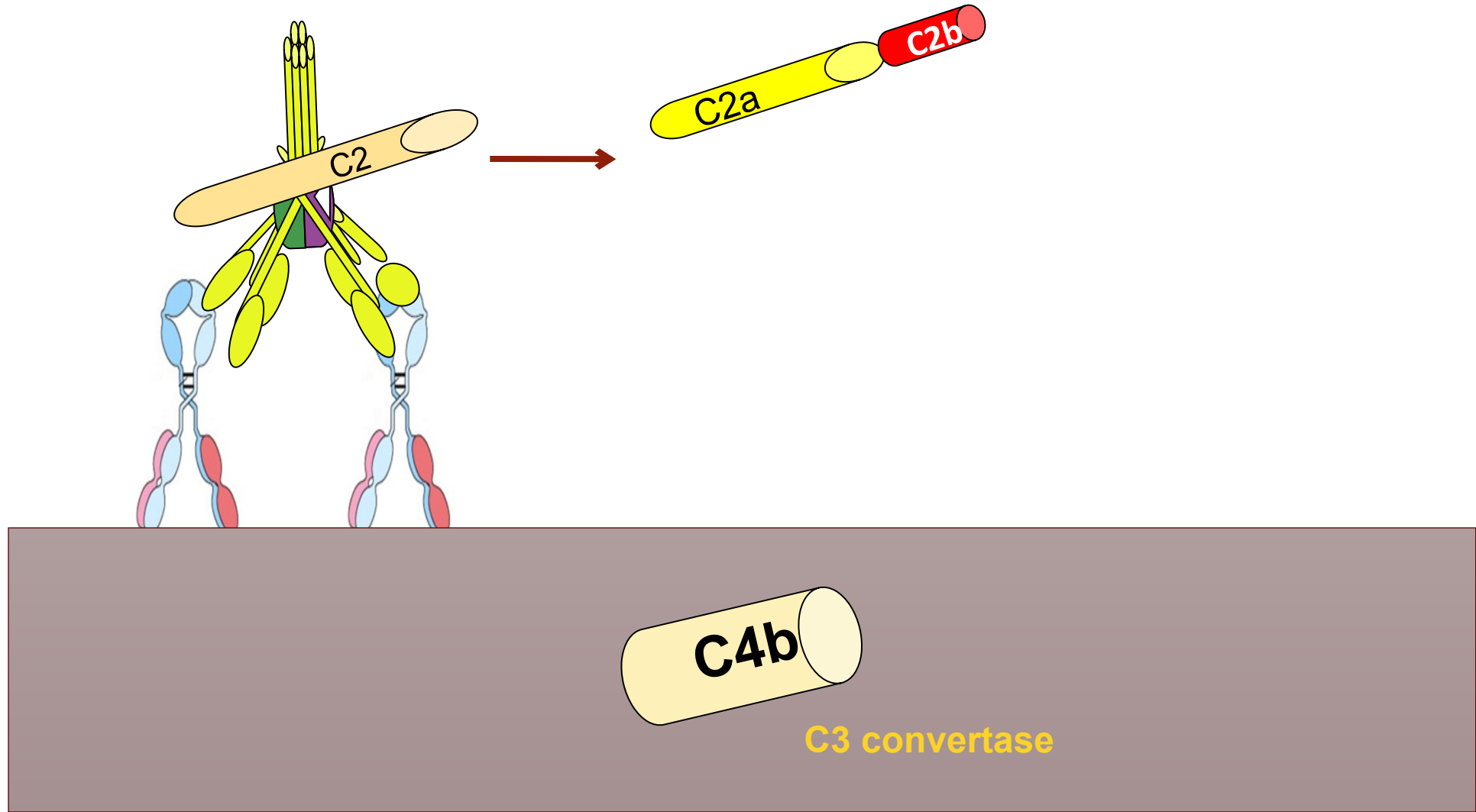
Barre horizontale au dessus
montre qu'il a une activité
enzymatique



Voie classique

Formation de C3 convertase

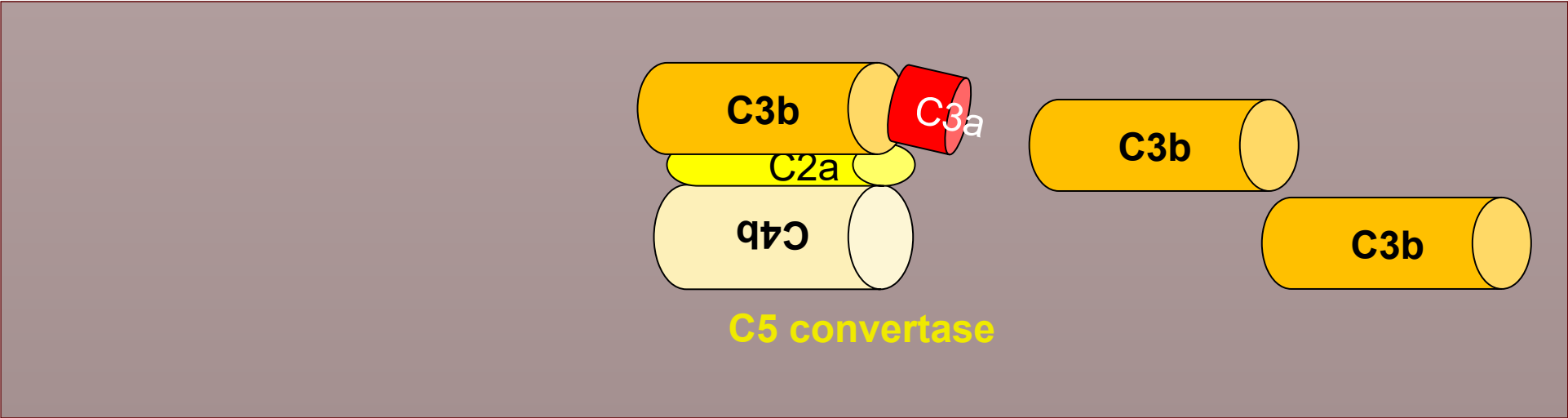
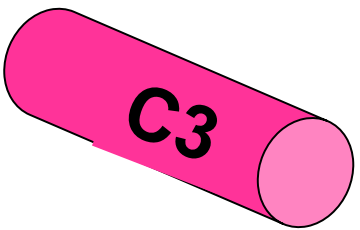
C4b2a





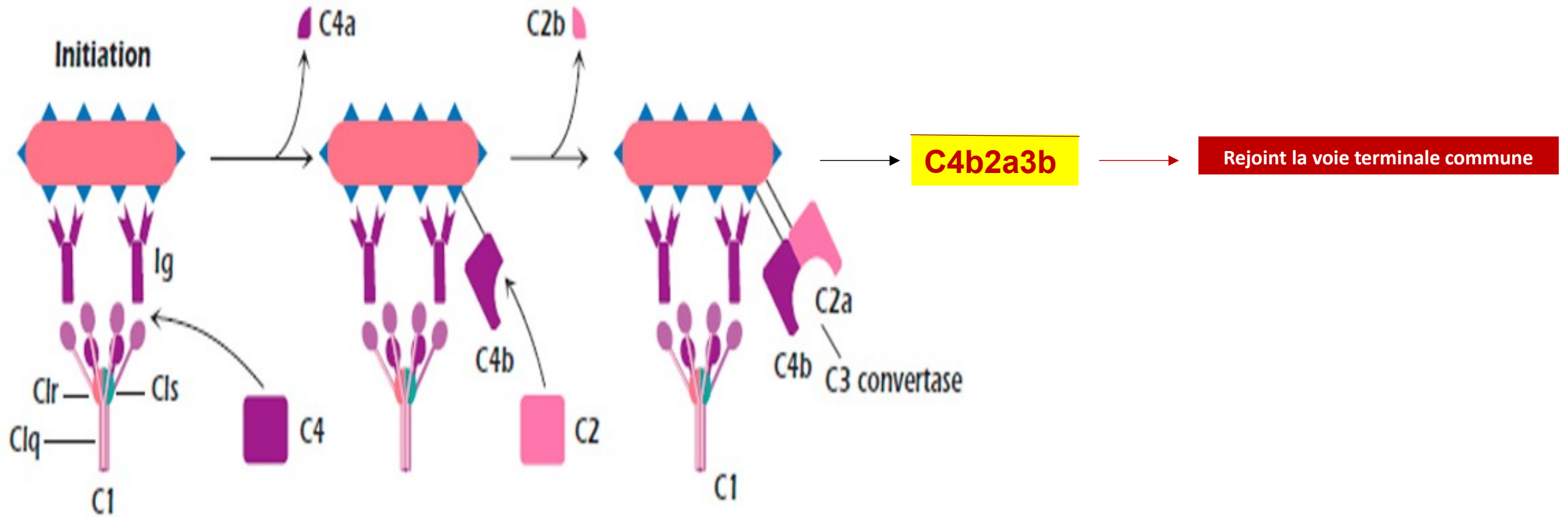
Formation de C5 convertase

C4b2a3b





Voie classique





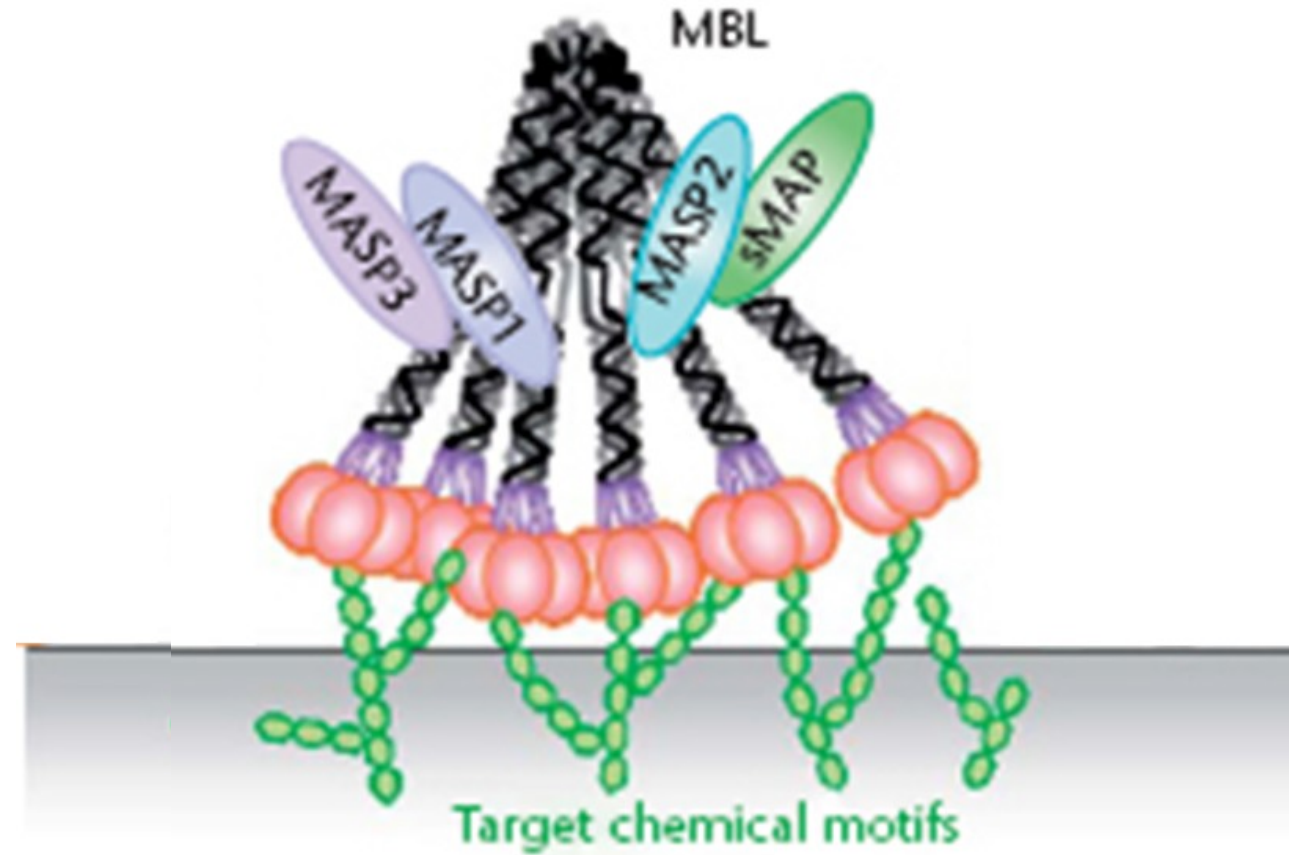
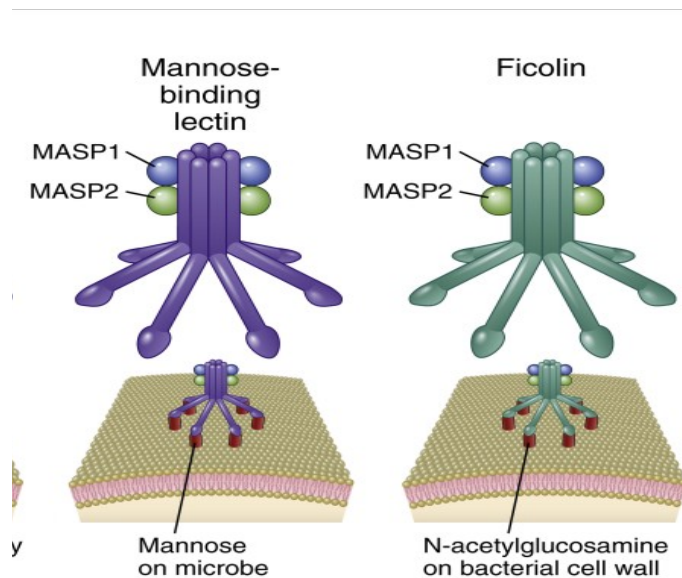
Voie des lectines

❑ Elle est activée directement par

➤ les micro-organismes qui exposent sur leurs membranes:

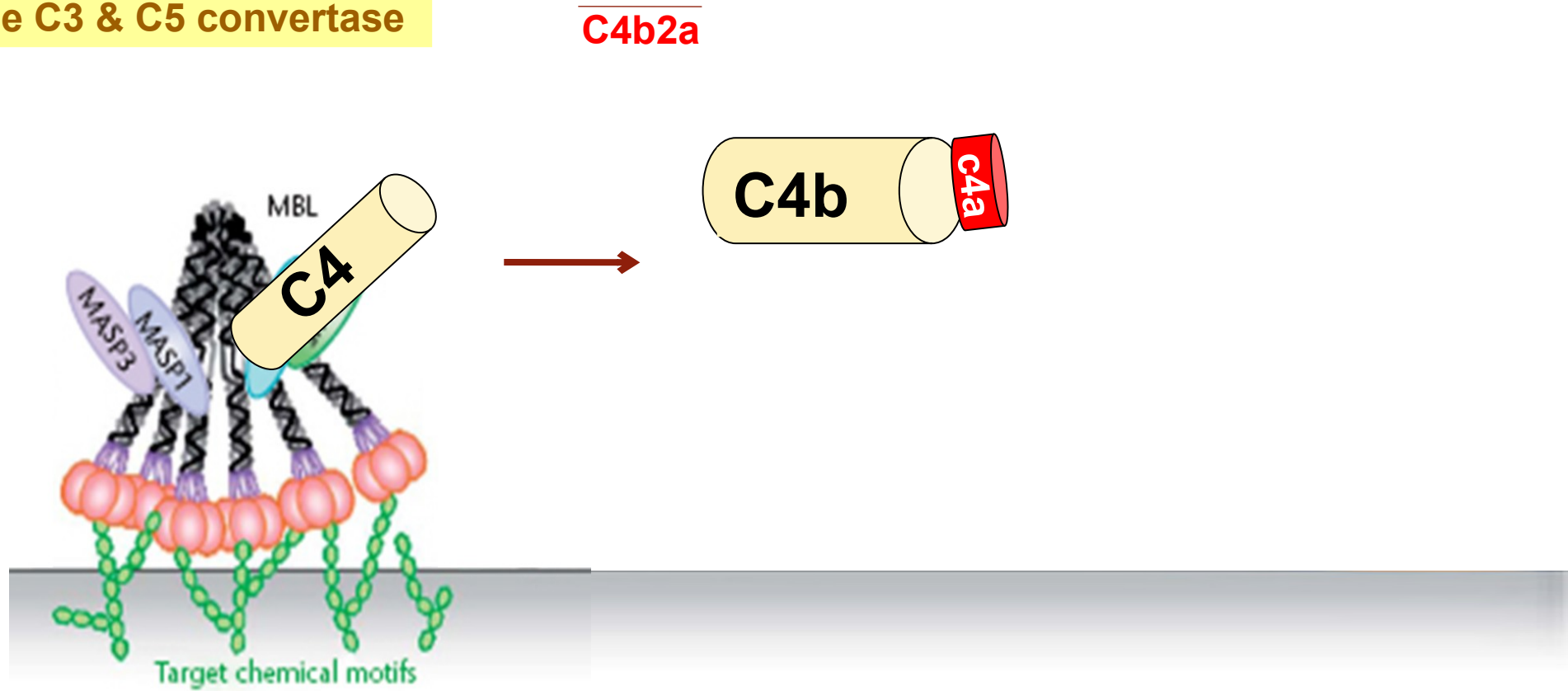
- soit des résidus mannoses
- ou N-acétylglucosamines
- soit des groupes acetyl

➤ Les corps apoptotiques





Formation de C3 & C5 convertase

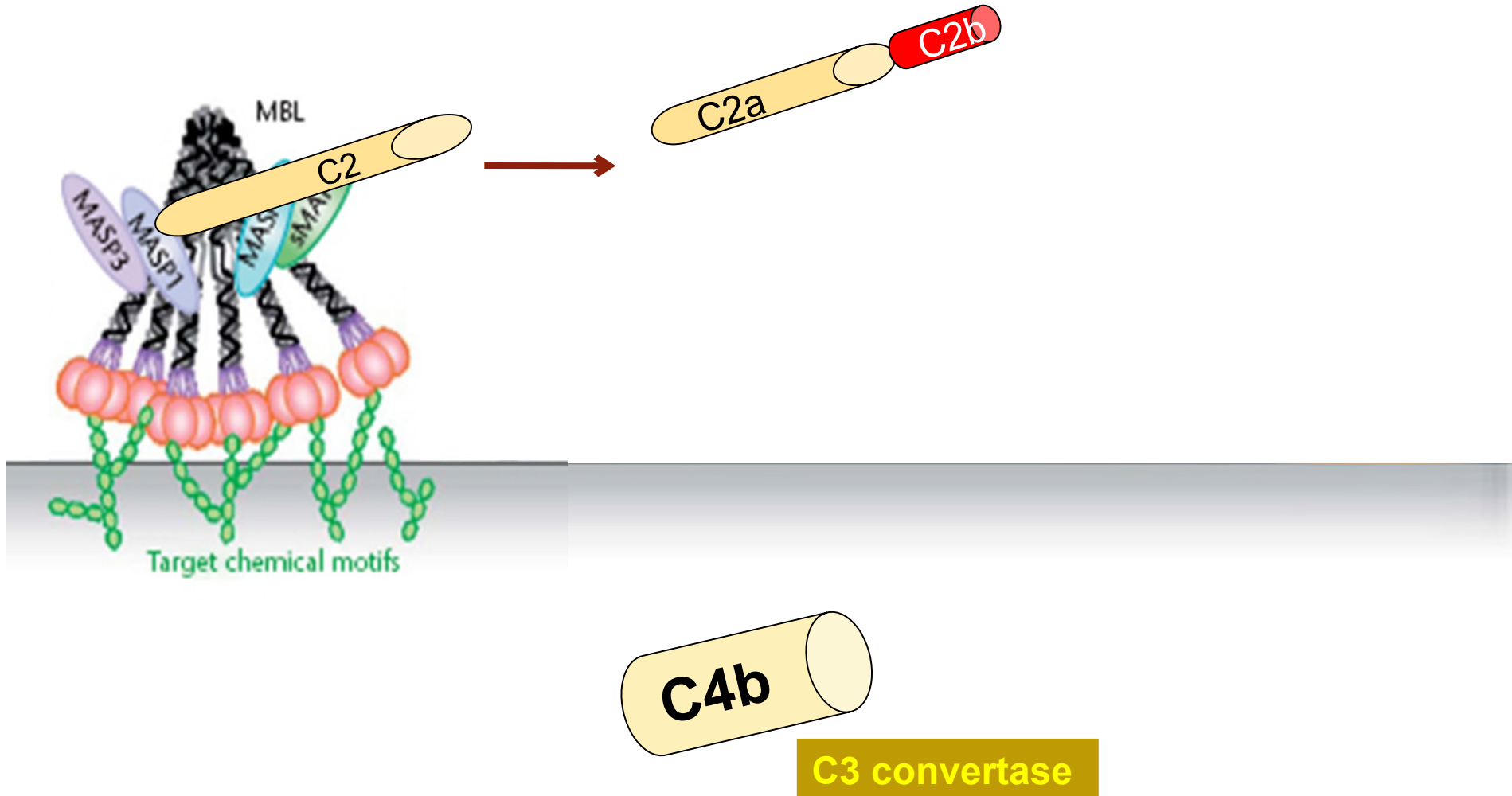




Voie des lectines

Formation de C3 convertase

C4b2a

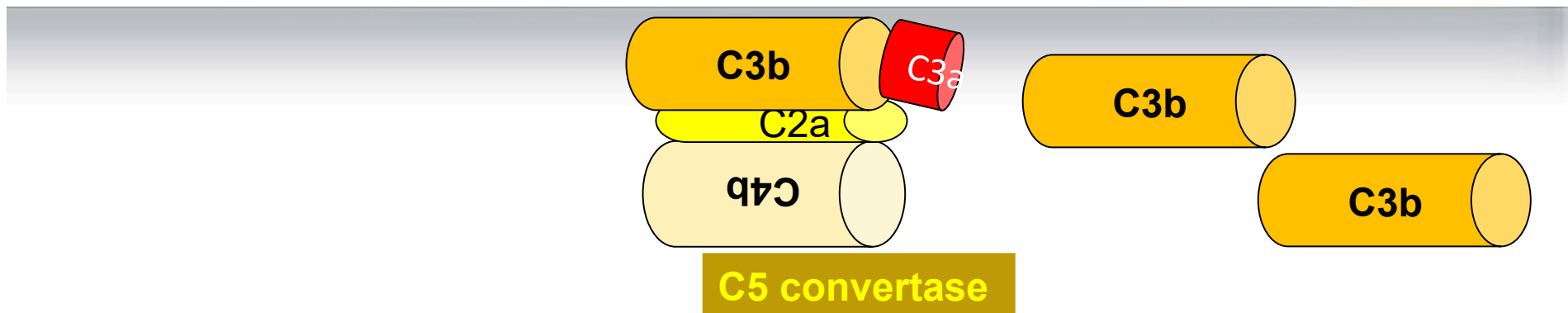
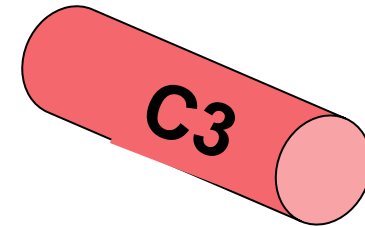
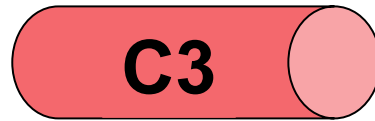




Voie des lectines

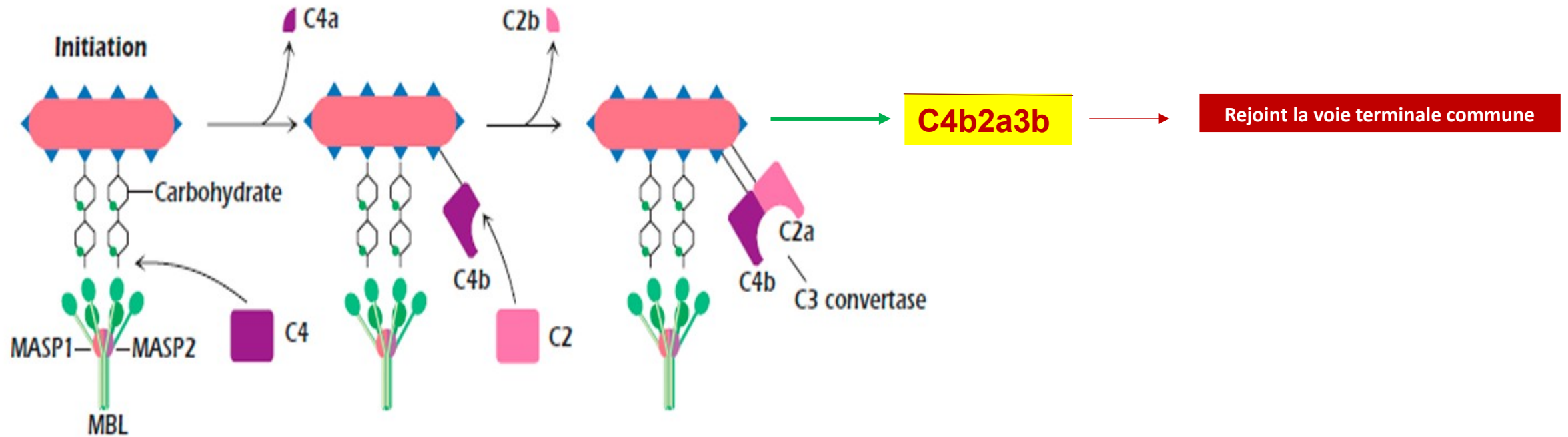
Formation de C5 convertase

C4b2a3b





Voie des lectines





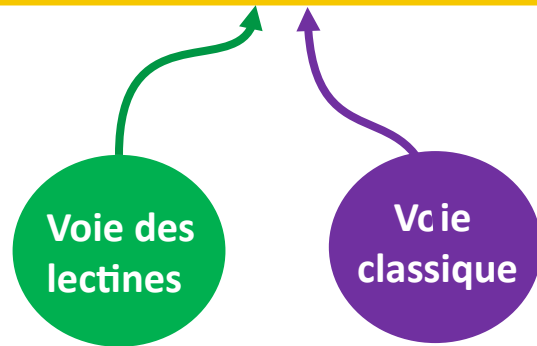
Voie alterne

- ▶ La voie la plus sollicitée
- ▶ Voie de l'immunité innée
- ▶ Tout le temps en activation (veilleuse) mais contrôlée
- ▶ Les activateur apporte la surface activatrice :
 - ✓ Agents pathogènes (bactéries, virus, parasites et champignons)
 - ✓ Globules rouges xénogéniques
 - ✓ Cellules infectées par les virus
 - ✓ IgA agrégés
- ▶ Les activateur catalysent l'hydrolyse de C3 → C3b like



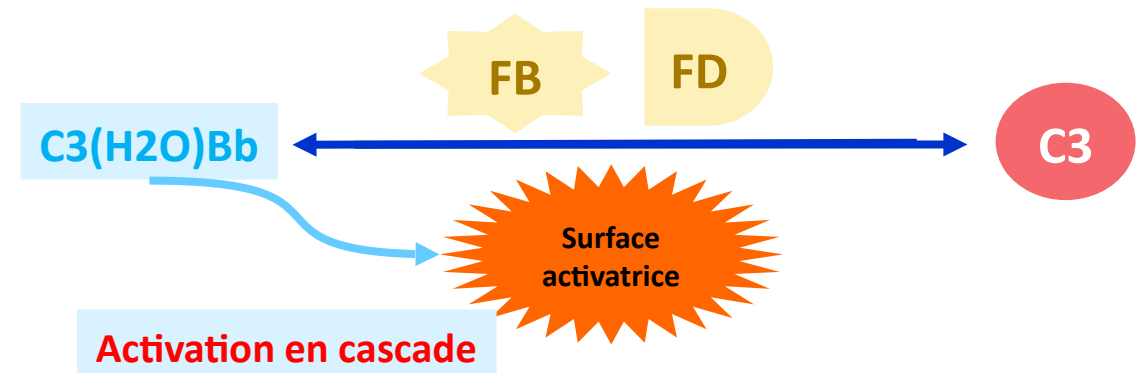
la voie alterne peut être mise en jeu dans deux situations :

- **Présence de C3b déjà généré :
loop d'amplification**



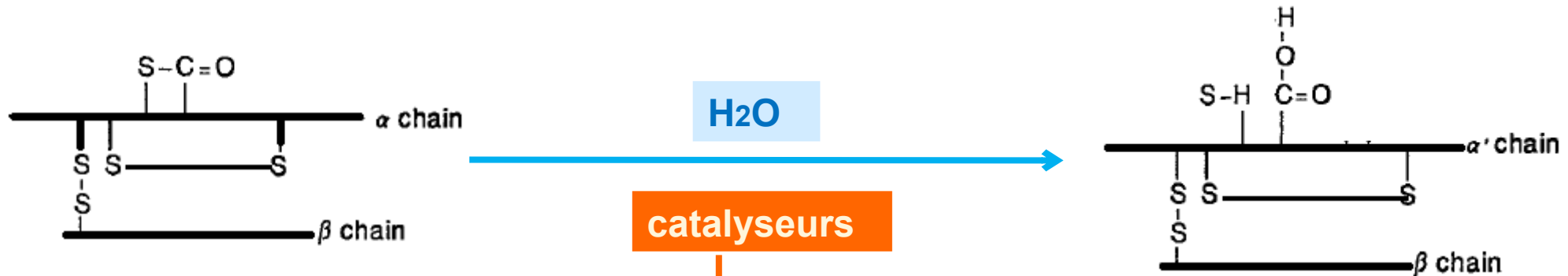
- **suite au tick over:**

- ✓ Processus de l'immunité innée
- ✓ Tendant à former la C3 convertase alterne d'initiation → C3(H₂O)Bb
- le C3 s'hydrolyser spontanément en phase fluide pour former la C3b-like





Initiation: surface activatrice



C3

Bactéries
Levures
Lipopolysaccharides
Endotoxines bactériennes
Cellules infectées par virus
IgA agrégées

C3b-like, comme le C3b :

- se fixe sur **la surface activatrice**
- Fixe le facteur B

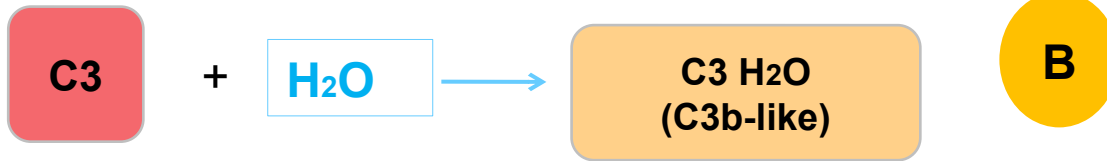


Voie alterne

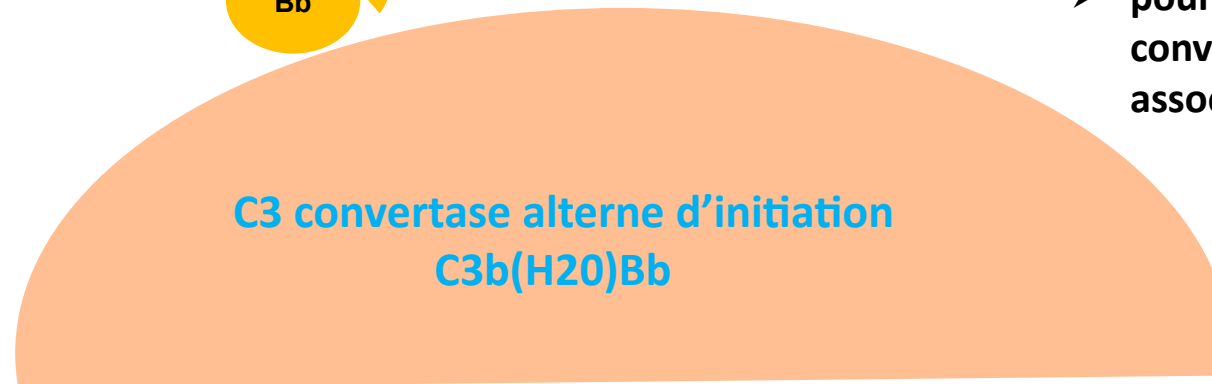
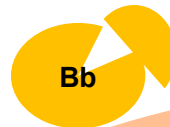
Activation de la voie alterne dans le tick over

C3b(H₂O)Bb

Ba



C3 convertase alterne ½ vie 90s
Properdine → 5 à 10 fois



C3 convertase alterne d'initiation
C3b(H₂O)Bb

- C3b(H₂O)Bb **clive** d'autres molécules C3
- C3b nouvellement générées se fixent à la surface
- pour constituer de nouvelles C3 convertases alternes plus stables en association avec le Bb (C3bBb)



Activation de la voie alterne dans le tick over

C3 convertase alterne d'initiation : $C3b(H_2O)Bb$

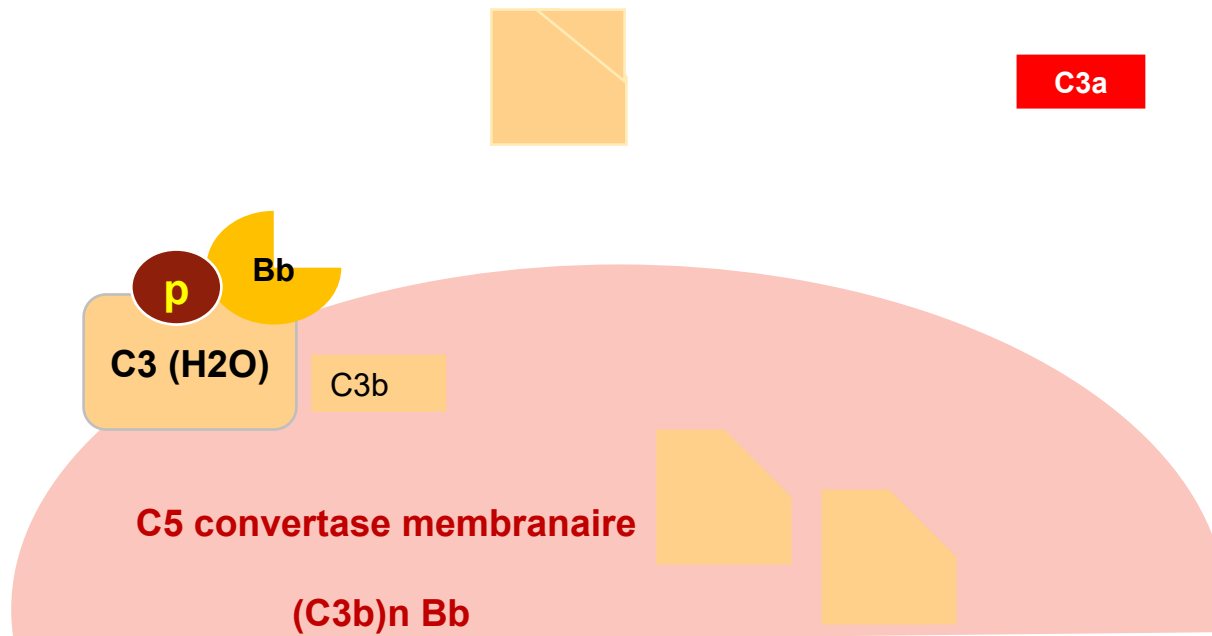
- $C3b(H_2O)Bb$ d'initiation **clive** d'autres molécules C3
- C3b nouvellement générées se fixent à la surface activatrice
- Ensuite elles fixent le FB
- à son tour le FB fixe le FD : clivage de FB en Ba et Bb
- Formation de nouvelles **C3 convertases alternes membranaires** plus stables ($C3bBb$)



Voie alterne

Activation de la voie alterne dans le tick over

Formation de C5 convertase (C3b)_n Bb



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



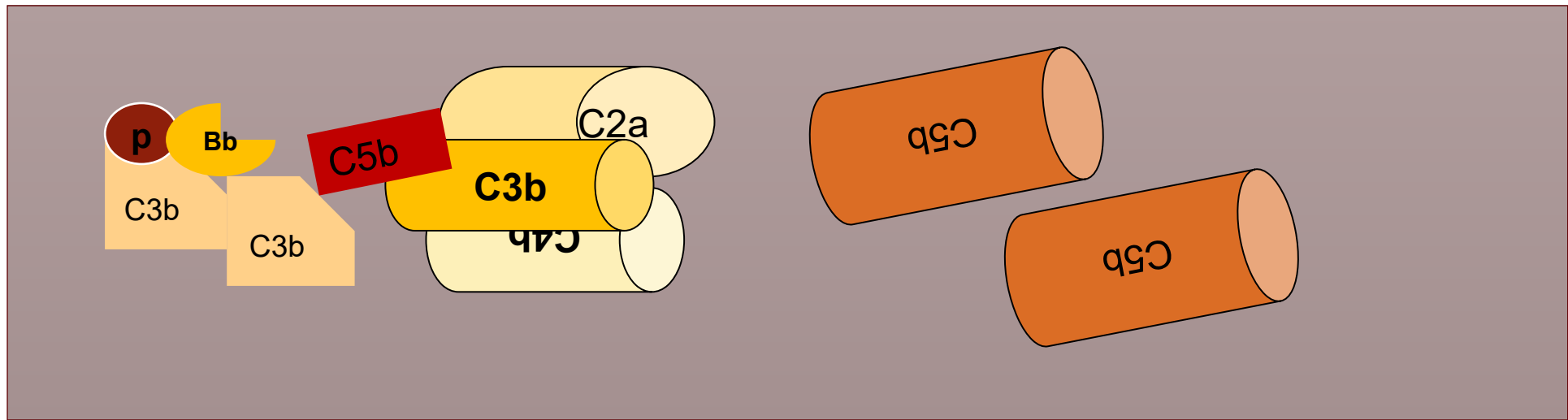
Voie terminale commune

Clivage du C5



C5a

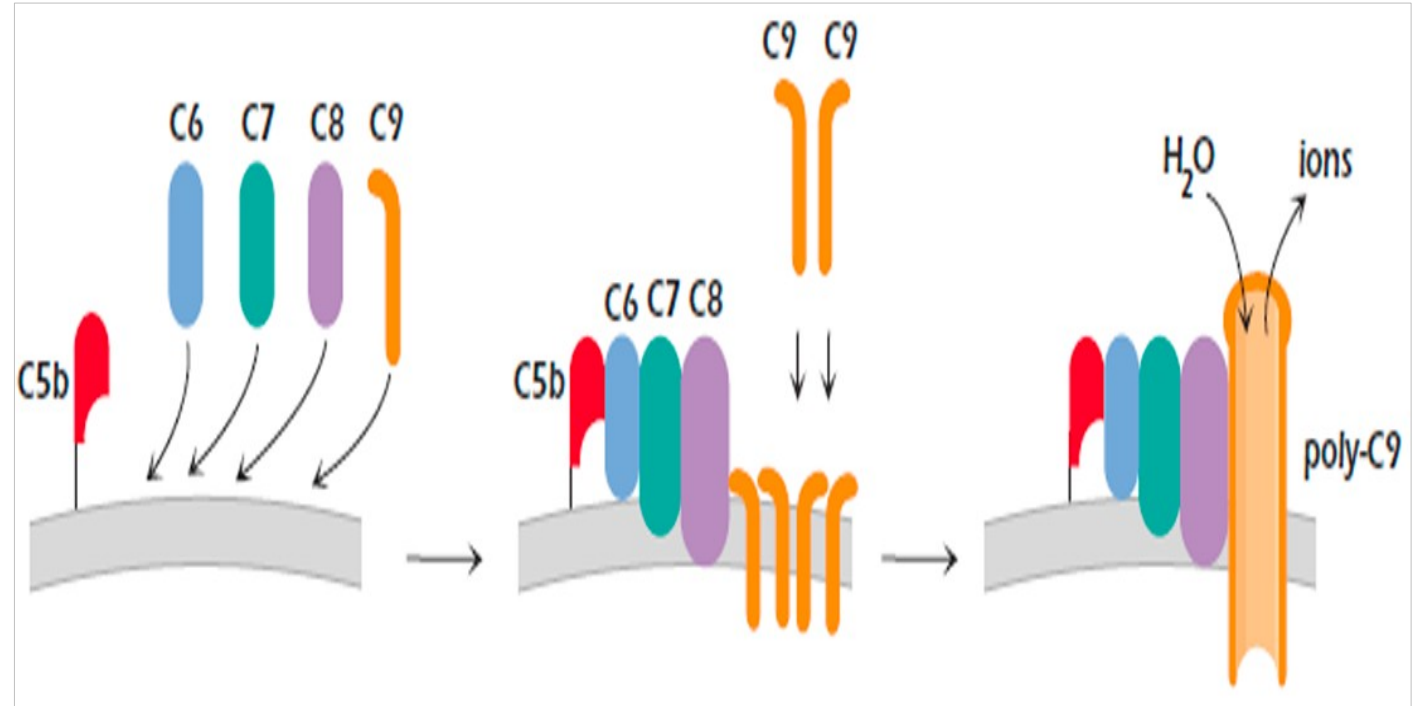
- Débute par l'activation du C5 par les C5 convertase
- C5b fixe sur la membrane par liaison non covalente



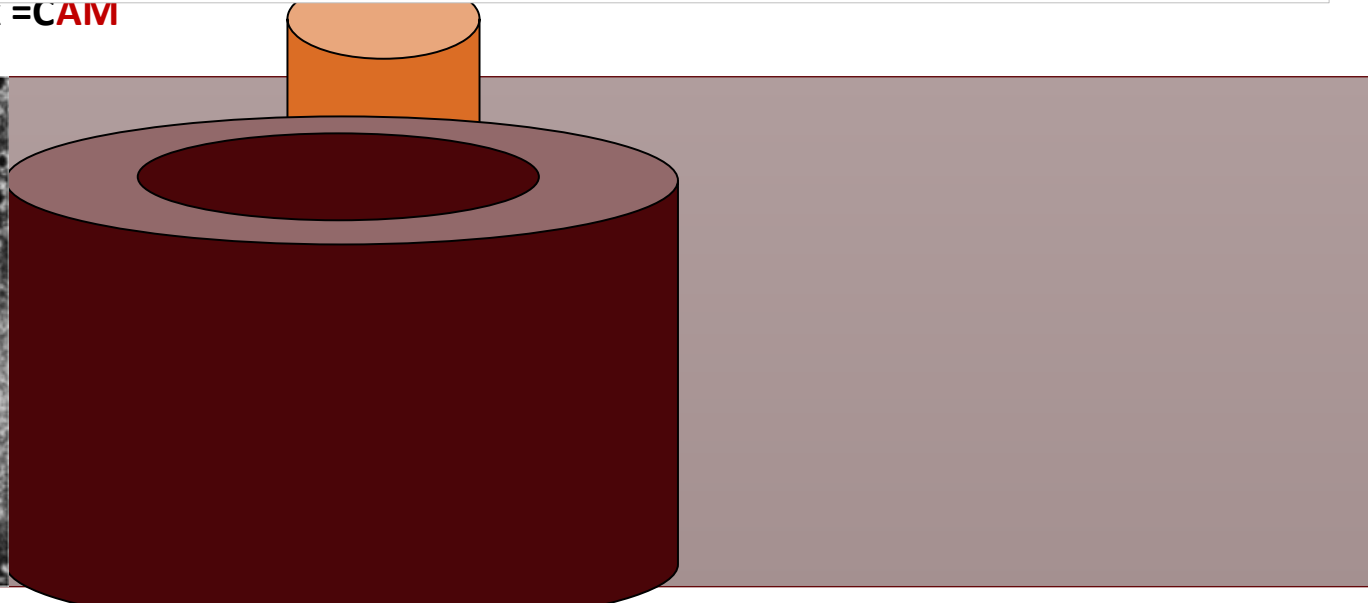
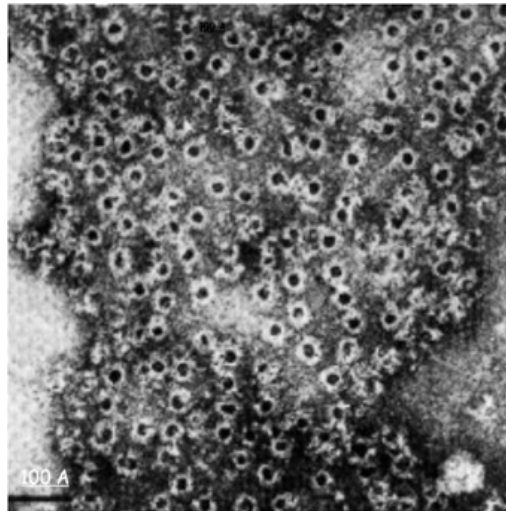


Voie terminale commune

- C5b recrute C6, puis le complexe C5bC6 reçoit le C7
- C5b67 s'ancre dans la membrane et fixe le C8
- C8 commence à s'insérer dans la membrane
- C5b678 fixe C9 puis polymérisation formant un cylindre creux = **CAM**



- Lyse de la cellules



IV | Produits de l'activation du système du complément

- **Anaphylatoxines : C3a et C5a.....**

- ❖ Elles jouent un rôle clé dans **les réactions inflammatoires** par :

- l'activation des mastocytes
- L'activation des CE et des plaquettes ===== augmentent la perméabilité vasculaire
- le recrutement des leucocytes

- **Opsonines : le C3b et ses produits de dégradation(iC3b, cC3d....)**

- **Facilitent la phagocytose des pathogènes, des complexes immuns et des corps apoptotiques**

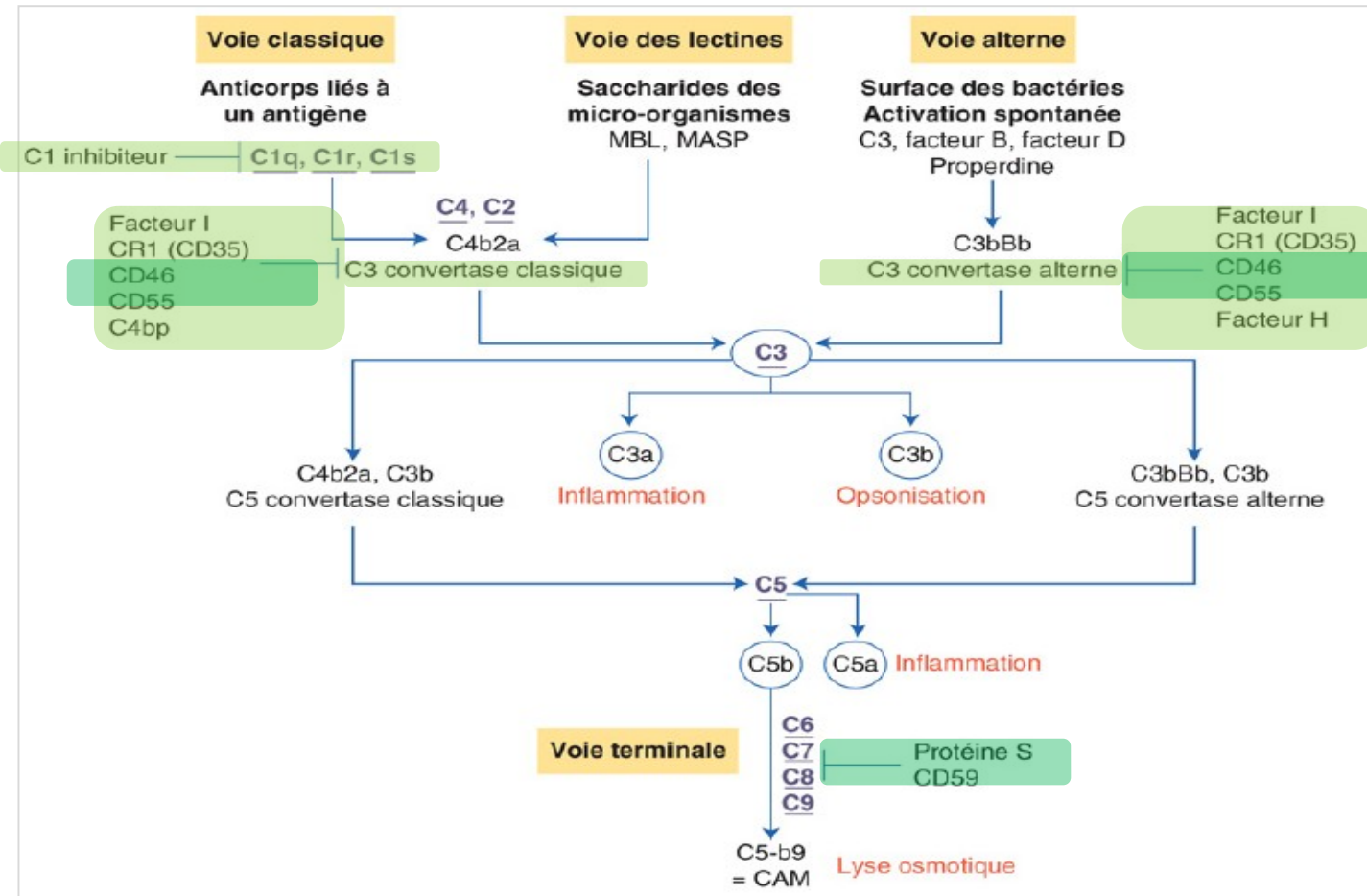
- **Complexe d'attaque membranaire :CAM**

- **Lyse directe des cibles antigéniques**

V Régulation par inhibition

Plusieurs régulateurs du complément , agissent à différents niveaux pour:

- Interférer avec l'initiation des cascades d'activation
- Limiter l'amplification des cascades d'activation
- Protéger l'hôte contre une activation excessive indésirable de la voie alterne
- Ces régulateurs sont :



- **Solubles et circulent dans le sang**
- **Ancrés à la surface des membranes cellulaires de notre corps**

V Régulation par inhibition

❑ Régulateurs solubles: neutraliser ou dégrader les fragments activés

C1inh : en se liant aux molécules **C1s** et **C1r** sous forme d'un tétramère **C1inh-C1r-C1s-C1inh**

- Dissociation du complexe C1

C4-binding protein (C4BP) :

- Dissocie la **C3 convertase classique C4b2a** en se liant au **C4b**
- Cofacteur pour le FI

Facteur I: sérine protéase qui clive et inactive **C3b** et **C4b**  **iC3b, iC4b**

- Nécessite cofacteurs: **FH**, **MCP (CD46)**, **CR1(CD35)**, **C4Bb**

Facteur H: cofacteur du FI pour la dégradation de **C3b**

Vitronectine (Protéine S) : se fixe au complexe **C5b-7** et **C5b-8** et empêche leur insertion dans la membrane cellulaire

- Inhibe la formation du **CAM**

V Régulation par inhibition

□ Régulateurs membranaires:

CD55 (Decay Accelerating Factor, DAF): accélère la dissociation des convertases de C3 et C5

CD59 (Protectine) : empêche la formation du CAM en bloquant **l'insertion de C9** dans la membrane cellulaire

CD46 = MCP (Membrane Cofactor Protein): est un cofacteur pour le FI,

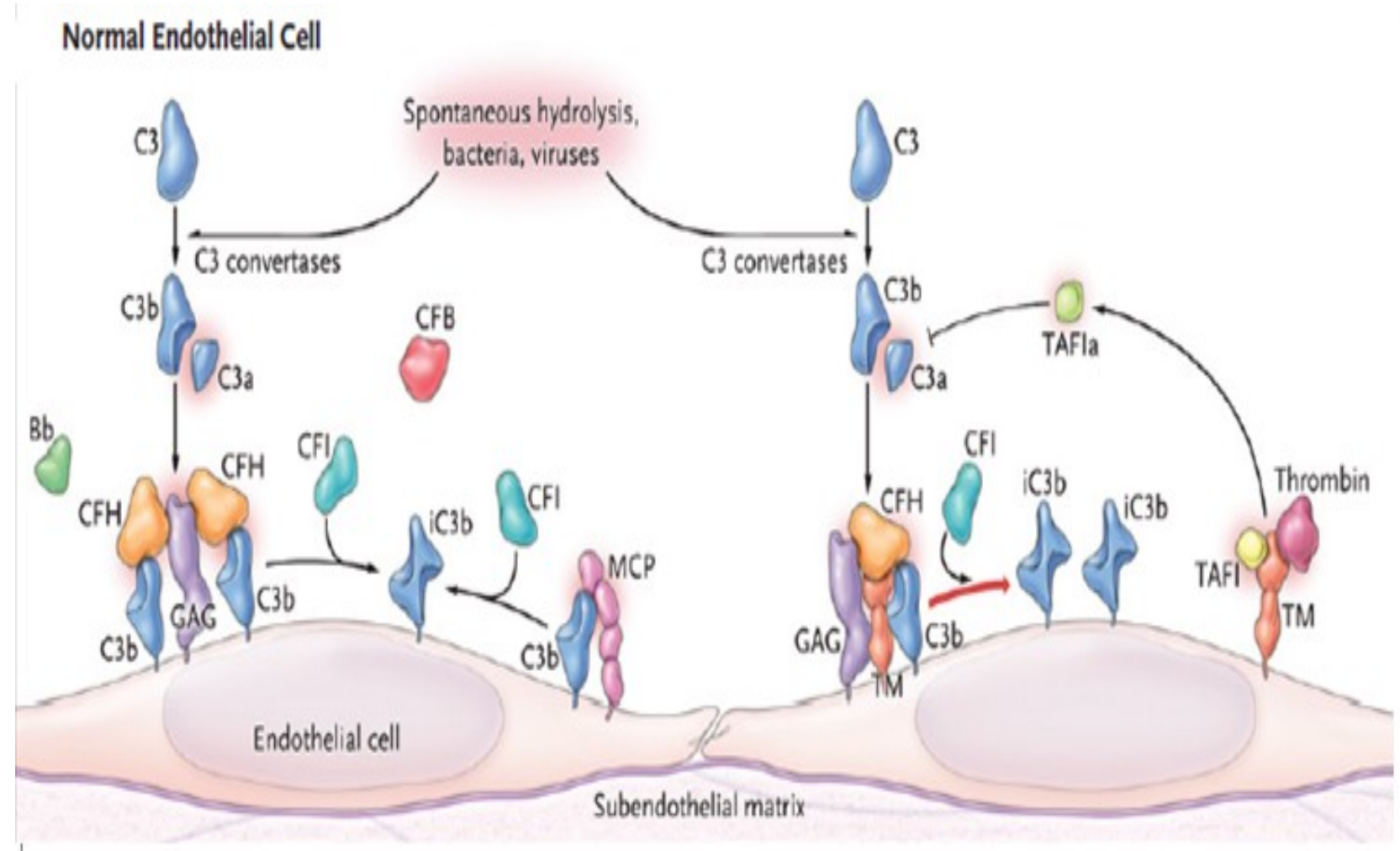
- ✓ il se lie au C4b et C3b déposés sur les cellules ,pour former iC3b et C3d inactif
- ✓ accélère la dissociation des convertases C3

CD35 = CR1 (Complement Receptor 1): présent sur **les GR, macrophages, neutrophiles**

- Il lie C3b+++ et C4b+, facilitant leur élimination et accélérant la dissociation des convertases
- Il aide à éliminer les complexes immuns

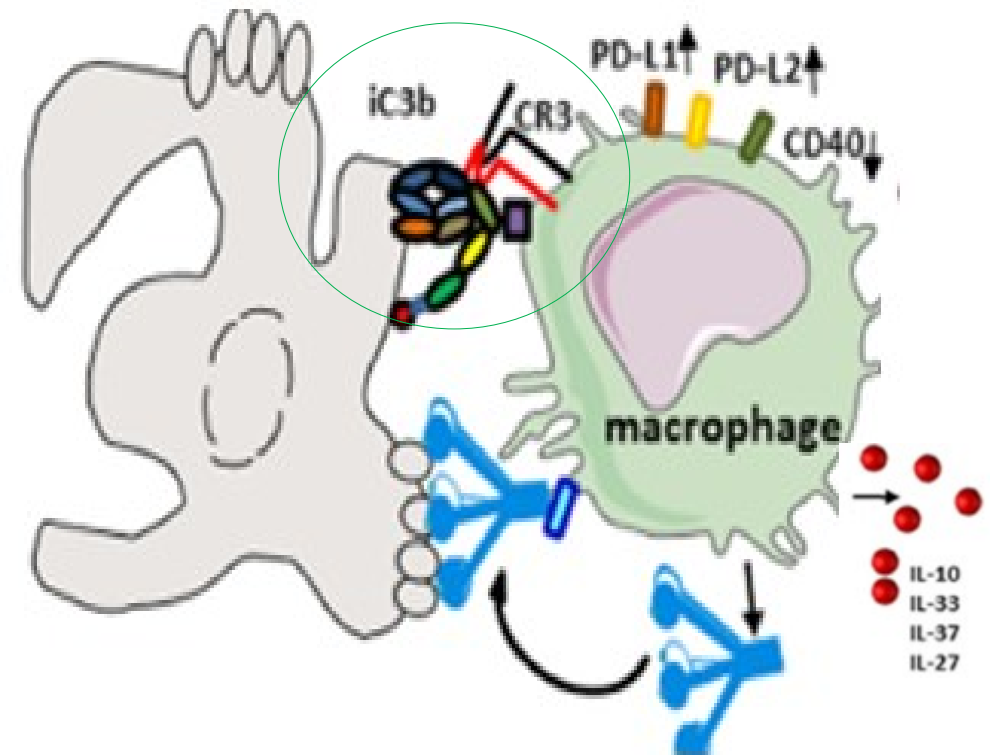
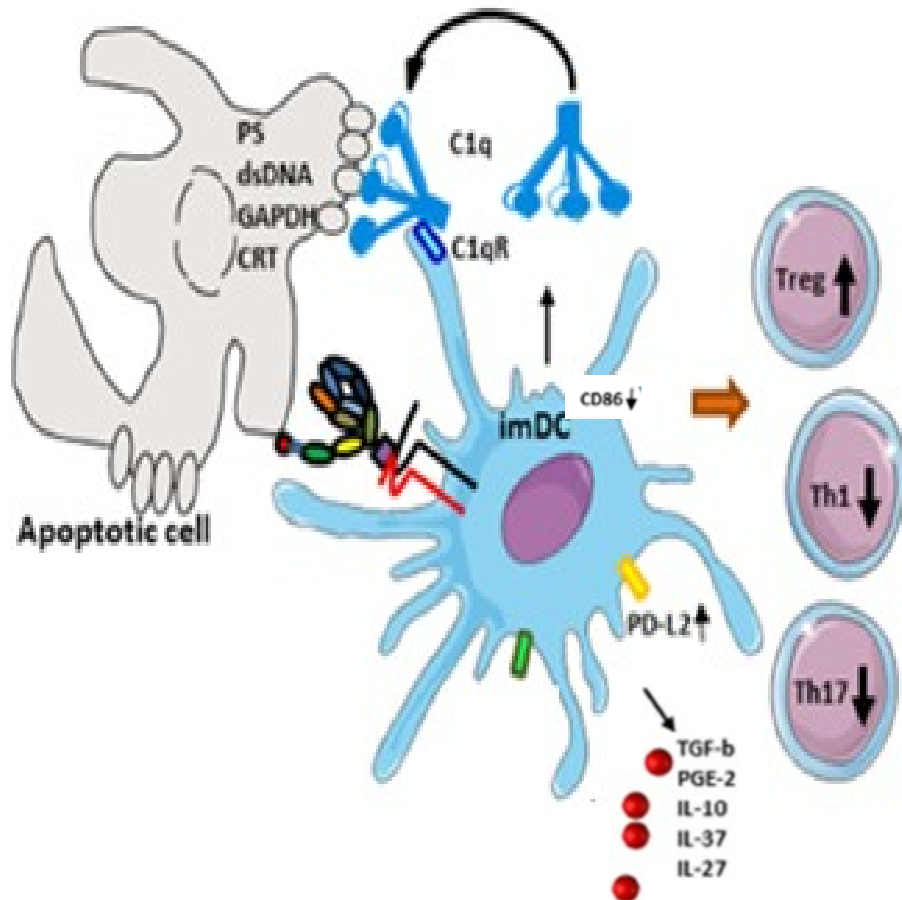
VI | Rôle physiologique du système du complément

Protection tissulaire



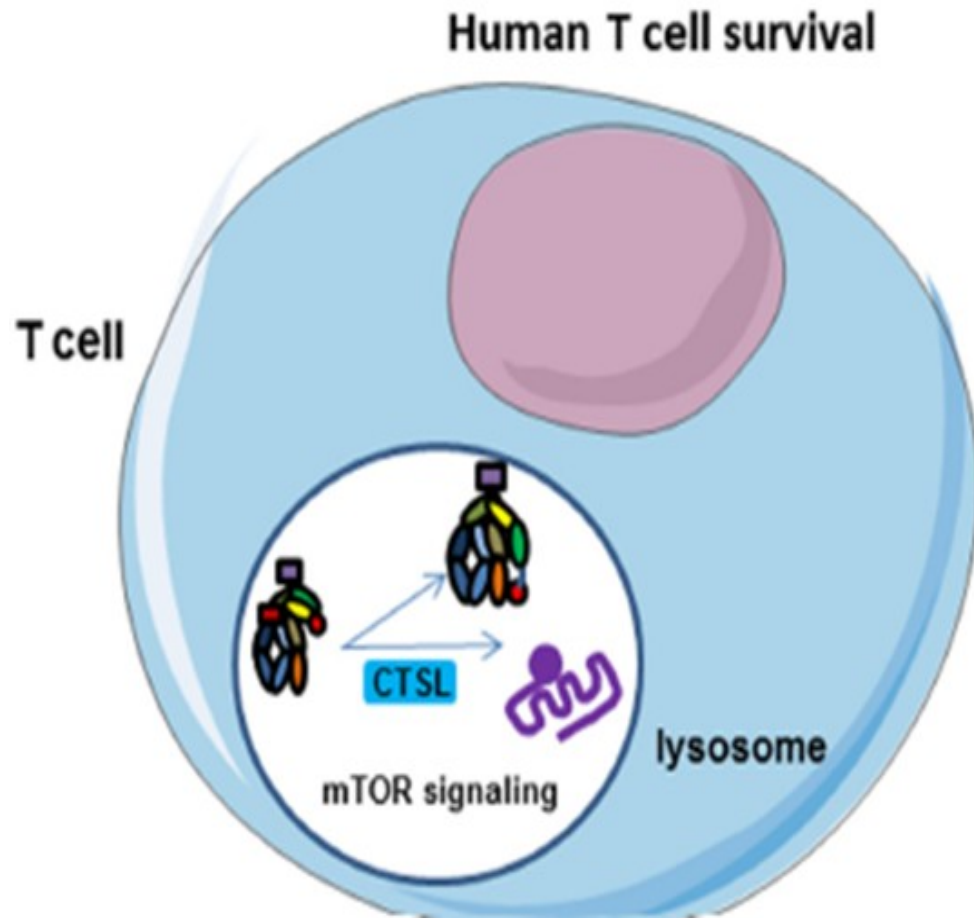
VI | Rôle physiologique du système du complément

Clairance des corps apoptotiques



VI | Rôle physiologique du système du complément

Survie des lymphocytes T



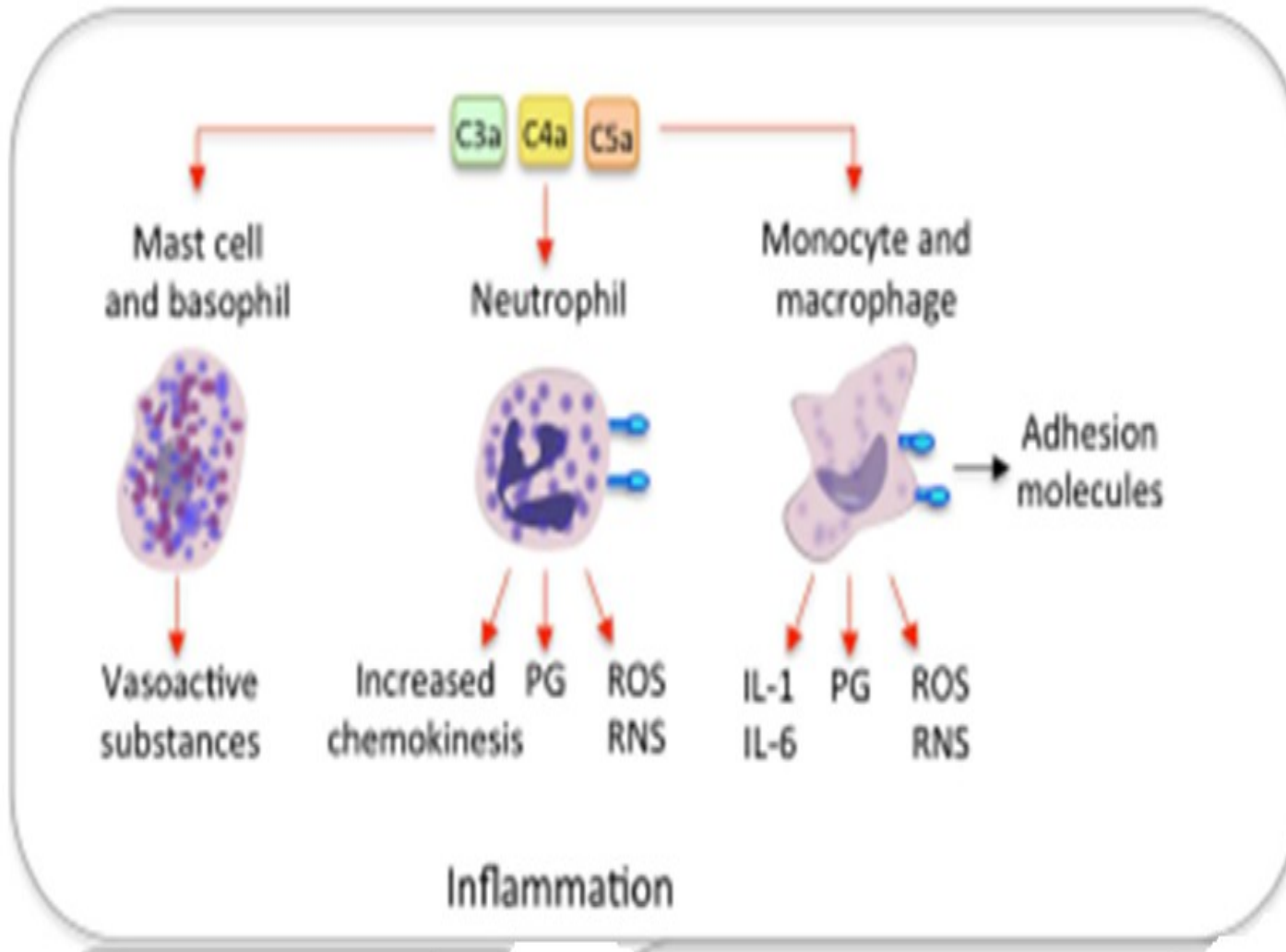
C3 dans les lysosome est clive par cathepsine L
C3a et C3b

**C3a se fixe sur C3aR intracellulaire et
Soutient l'activation de mTOR**

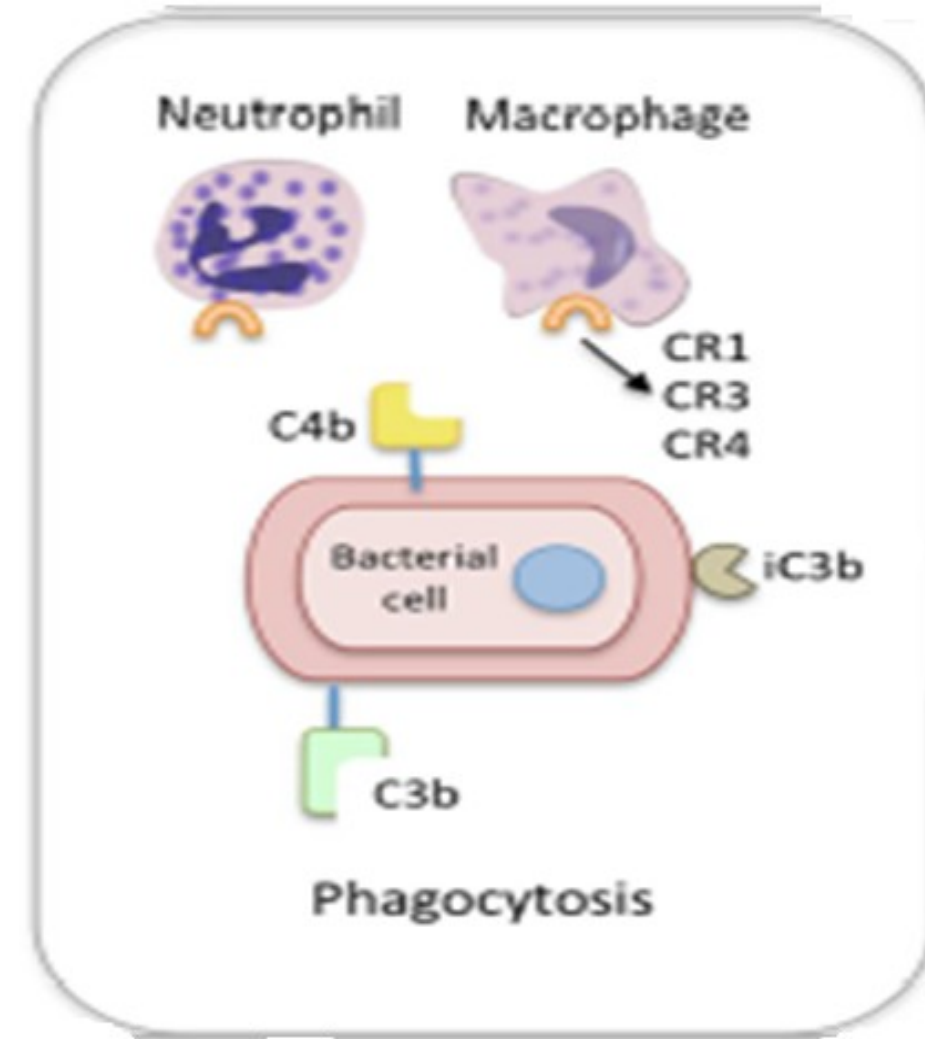
↗
survie des Lymphocytes T

VI | Rôle physiologique du système du complément

Inflammation

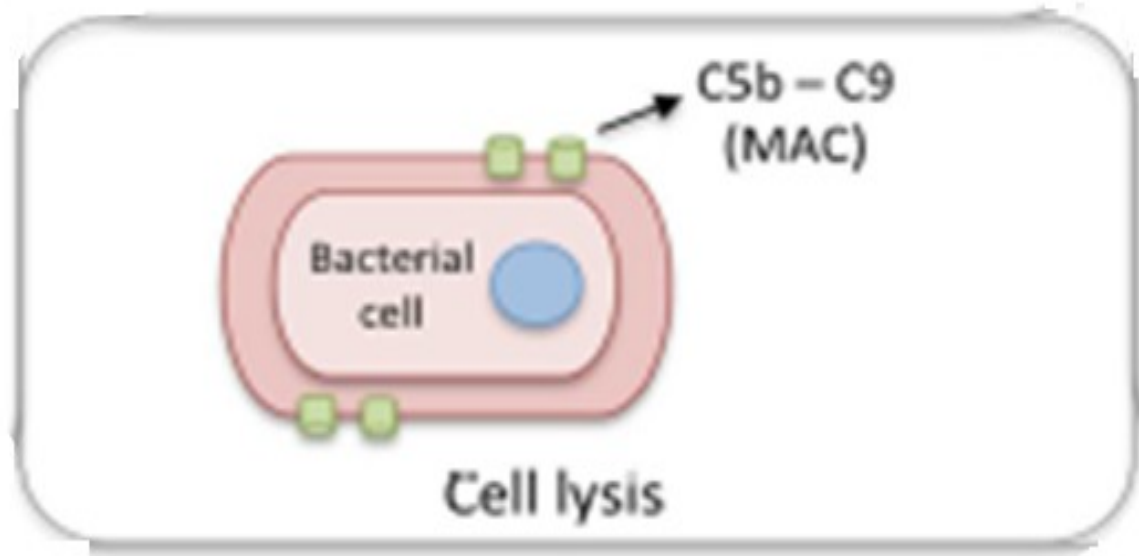


Phagocytose

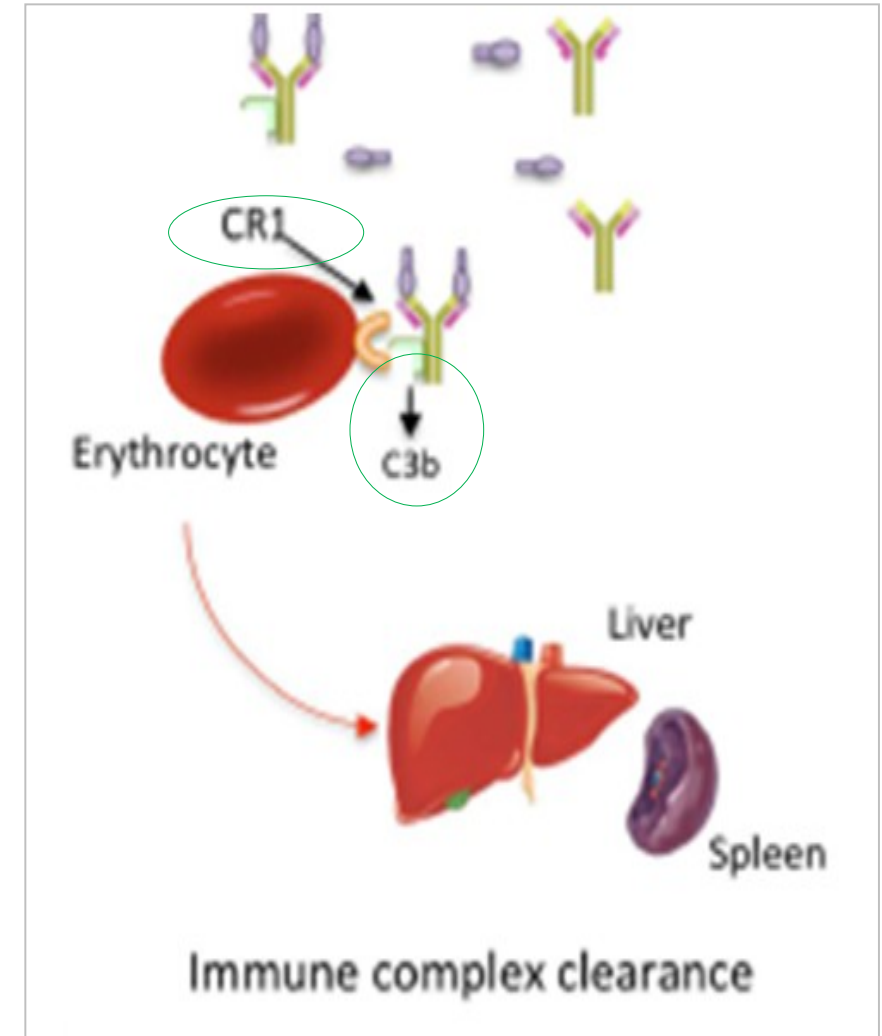


VI | Rôle physiologique du système du complément

Lyse



Clairance Ag-Ac



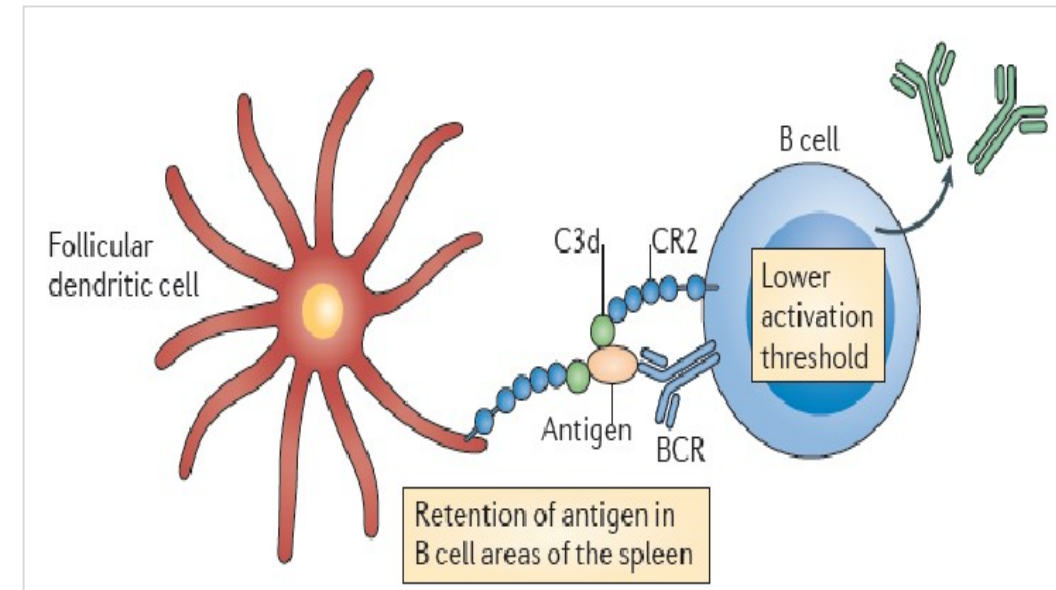
VI | Rôle physiologique du système du complément

Complément et LB

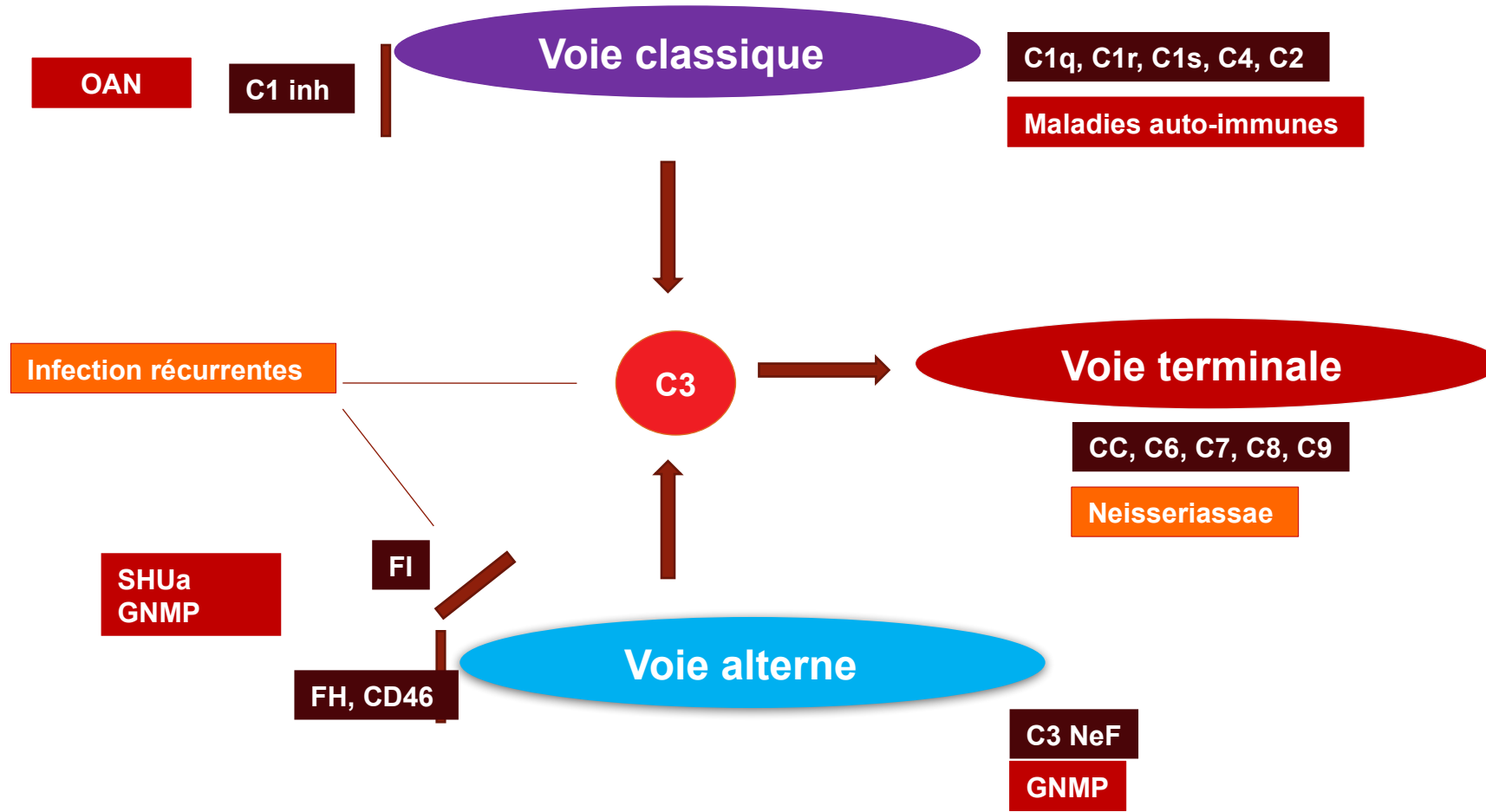
C3d se fixe sur le complexe CR2 /CD19/CD81

- **Augmentation du signal du BCR**
- **induction et maintien de LB mémoire avec le microenvironnement des CG**
- **fixe l'antigène sur FCD**

C4BP se fixe sur CD40 de LB → **prolifération de LB**
expression de CD54 et CD86
production IgE



VII Rôle du système du complément dans la pathologie



VII | Rôle du système du complément dans la pathologie

Auto-immunité

- Déficit en protéines de la voie classique maladies auto-immunes (lupus)
- C1q associe à 93% , C4 75%, C1r/C1s 57% et C2 10%
- C3 s'associe avec lupus + infections pyogènes et GNMP

Mécanismes

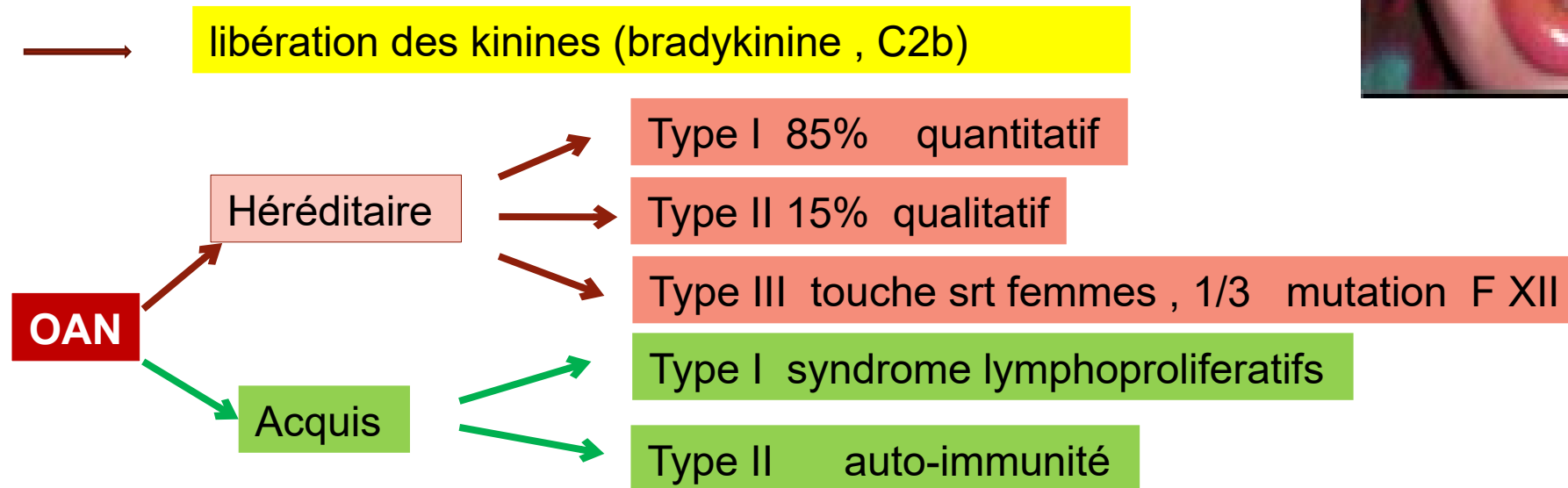
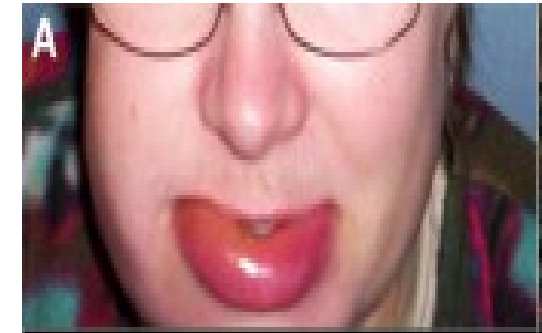
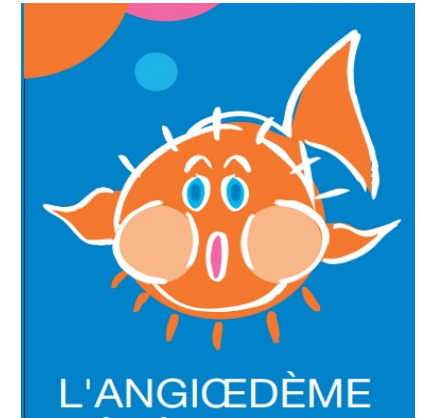
- ✓ Déficit en élimination des corps apoptotiques
- ✓ Déficit en élimination des complexes immuns
- ✓ Tolérance de lymphocytes B
- ✓ Altération production des cytokines



VII | Rôle du système du complément dans la pathologie

Angio-oedème bradykinique

- ✓ Caractérisé par des œdèmes des muqueuse et de la peau
- ✓ Histamino-indépendant
- ✓ Surtout des extrémité , face gastro-intestinal
- ✓ Larynx asphyxie
- ✓ Persiste 24 – 72 heures
- ✓ Peut débiter à tout âge
- ✓ S'accentue chez l'adolescent
- ✓ La fréquence et l'intensité des crises diminuent chez les patients dans les cinquante et les soixantaines
- ✓ La crise ↗ au cours du cycle menstruel et diminue au cours de la grossesse



VII | Rôle du système du complément dans la pathologie

Syndrome Hémorragique et Urémique atypique (SHUa)

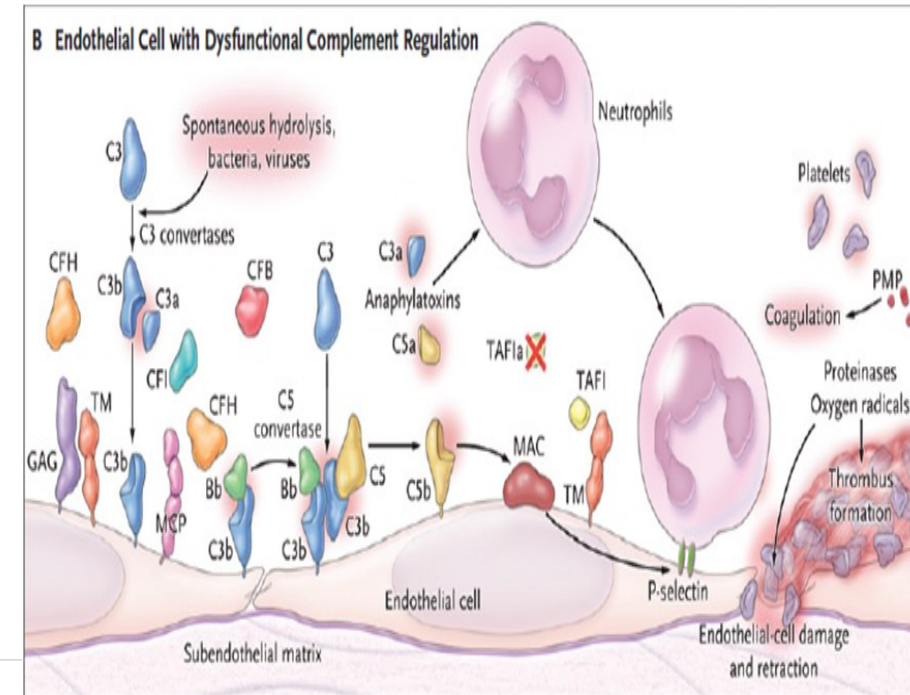
- SHU est caractérisé par une triade : **anémie hémolytique, thrombopénie, atteinte rénale**
 - ✓ 90 % chez l'enfant , toxine bactérienne
 - ✓ **10% SHU atypique (plusieurs cause + déficit en prt complément)**

➤ 70 % enfants < 2ans

- Secondaire aux déficit en FH, CD46,FI , ou mutation C3 et FB

- FH et FI période néonatale
- **CD46 environ 1 an**
- AC anti FH 7 à 11ans

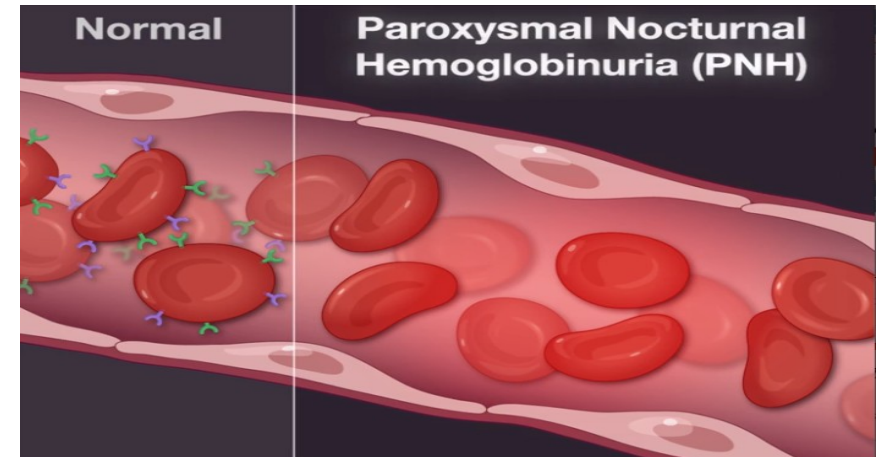
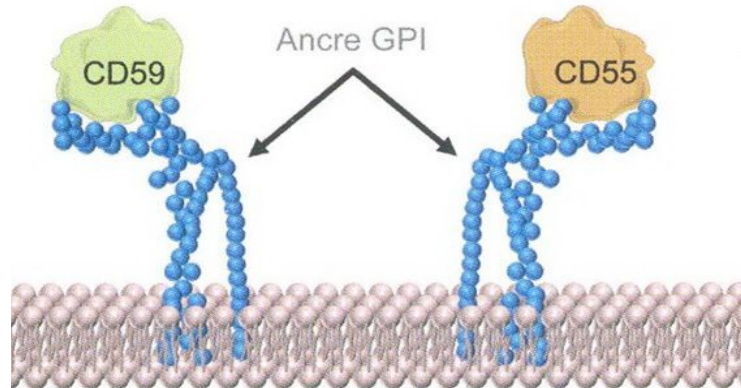
- **TRT antiC5**



Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne (HPN)

- HPN associe une **hémolyse** et une **prédisposition aux thromboses**
- Biologiquement, ceci se traduit par un **défait d'expression membranaire des protéines ancrées à la membrane** par un groupement GPI dont font partie 2 protéines régulatrices du complément :

1. **CD55=DAF**
2. **CD59 = Protectine**



- DAF est capable **d'accélérer la dissociation des C3 convertases et C5 convertase**, fixées sur une surface
- CD59 intervient au niveau de l'assemblage du complexe lytique en **limitant l'incorporation de C9** au sein du complexe C5-b8
- L'absence d'expression **à la surface des globules rouges et des plaquettes** de ces 2 protéines est directement responsable d'une **augmentation de sensibilité de ceux-ci au complément** et donc du tableau clinique