

# LE SYSTÈME DU COMPLÉMENT

*Pr Kamel DJENOUHAT*

*Service de Biologie Médicale*

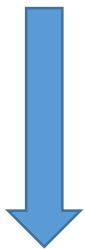
*EPH Rouiba, Alger, Algérie*

## DEFINITION ET GENERALITES

- Le système du complément est composé d'une quarantaine de protéines solubles et membranaires
- Les protéines solubles circulent à l'état inactif (à l'exception de facteur D)
- Le système du complément doit être activé pour exercer ses fonctions biologiques
- L'activation se fait par des cascades enzymatiques, aboutissant au clivage des protéines du complément
- Ce sont ces produits de clivage qui exercent les fonctions biologiques du système du complément par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques
- Une fois ses fonctions accomplies, ce système doit être régulé (inactivé )par des protéines solubles et membranaires pour éviter son hyperactivation qui ne peut être que néfaste pour les cellules de l'hôte
- Le système du complément peut être activé par trois voies différentes par des activateurs spécifiques de chaque voie (voies classique, alterne et des lectines) et puis, elles convergent vers une voie commune
- Les protéines du complément sont synthétisées essentiellement par l'hépatocyte (foie). Les macrophages, adipocytes... peuvent aussi les produire.

# POUR FONCTIONNER LE SYSTÈME DU COMPLÉMENT DOIT ÊTRE CLIVÉ (= ACTIVÉ)

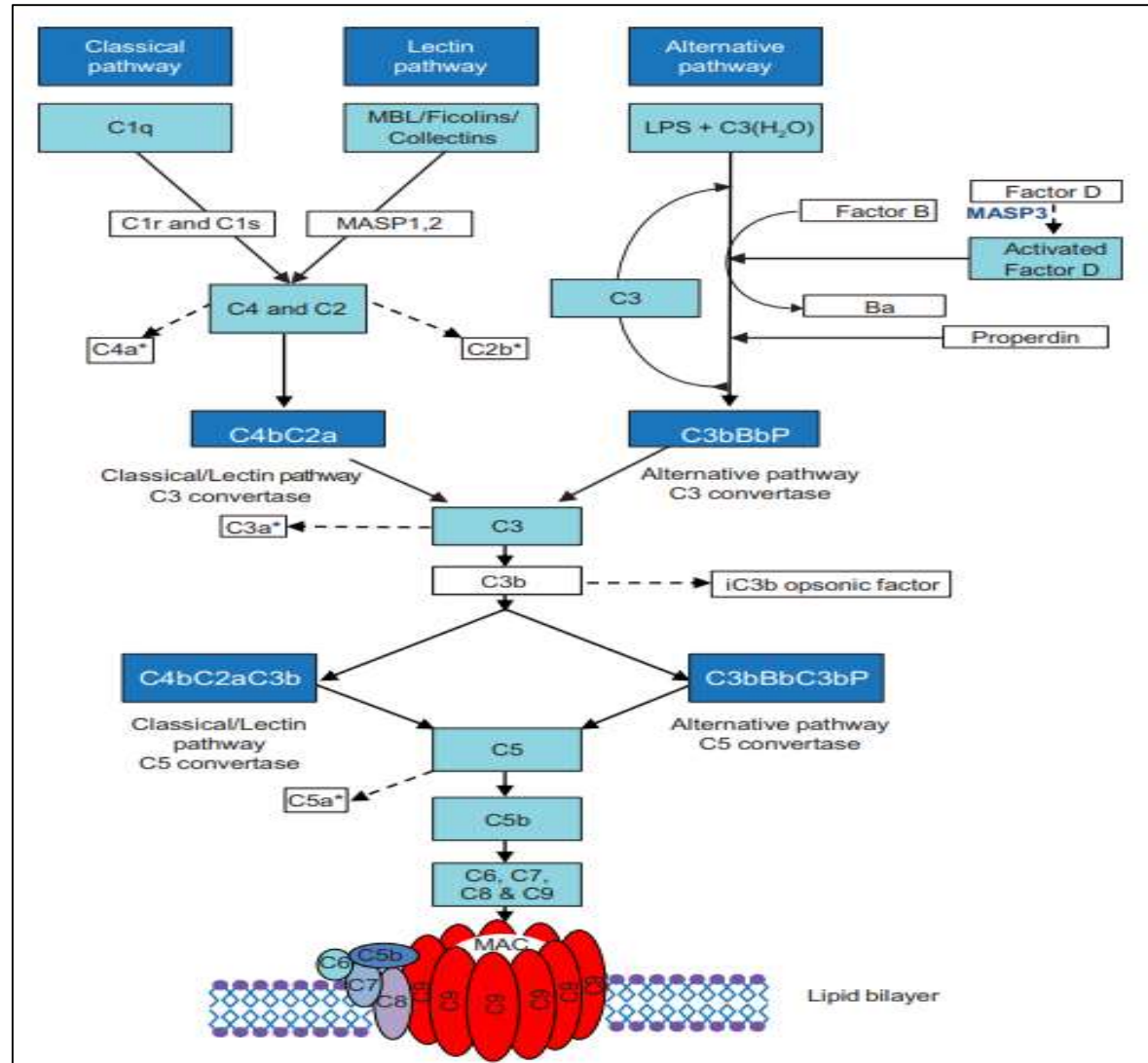
- En dehors de toute agression : le système du complément est au repos!
- Activation = clivage = hypocomplémentémie
- Produits de clivage = interaction avec des récepteurs spécifiques



Fonctions  
complément

biologique

du

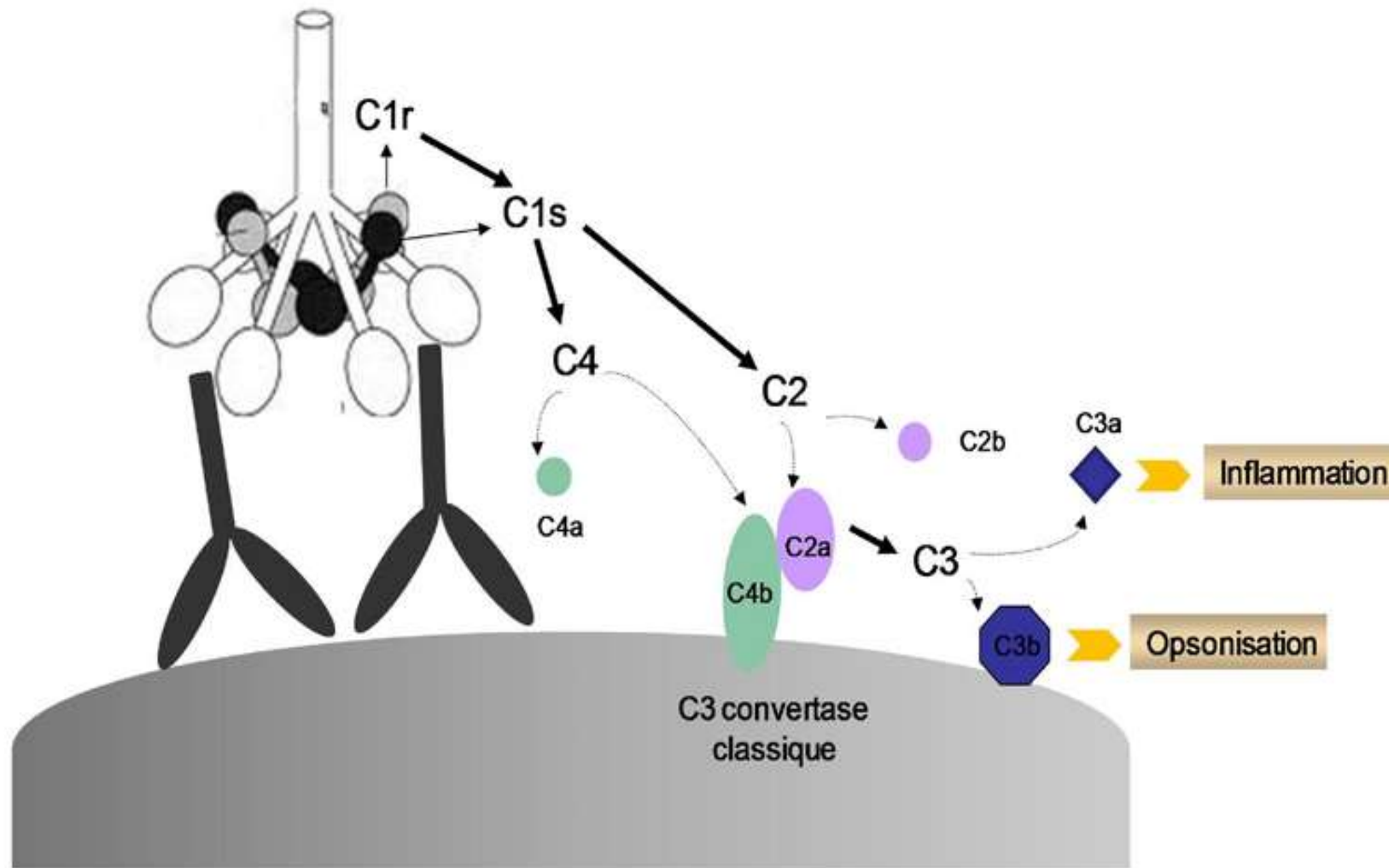


Voies d'activation du système du complément

## VOIE CLASSIQUE: C1, C2, C3.....C9

1. Le complexe C1 est formé d'une molécule C1q (18 chaînes polypeptidiques formant 6 têtes globulaires ) et deux protéines C1s (C1 estérase qui porte l'activité biologique du complexe C1) et deux protéines C1r. En contact avec un activateur (complexe immunitaire à IgG ou IgM le plus souvent, CRP, corps apoptotique...), il faut qu'il y ait l'engagement d'au moins deux têtes globulaires du C1q qui vont se fixer sur CH2 des IgG ou CH3 des IgM et l'activation de cette voie commence.
2. Le C1q active à son tour le C1r qui a une seule fonction c'est l'activation du C1s.
3. Le C1s une fois activé, clive le C4 en C4a et C4b et le C2 en C2a et C2b
4. Le C4b fixe C2a pour former sur la membrane activatrice une enzyme membranaire: C4b2a appelée C3 convertase classique qui a comme fonction le clivage de C3 en C3a et C3b.
5. Le C3b se fixe à son tour sur le C4b2a pour former le C4b2aC3b: c'est la C5 convertase classique qui a comme fonction le clivage de C5 en C5b et C5a (dernière étape de clivage de cette voie classique).

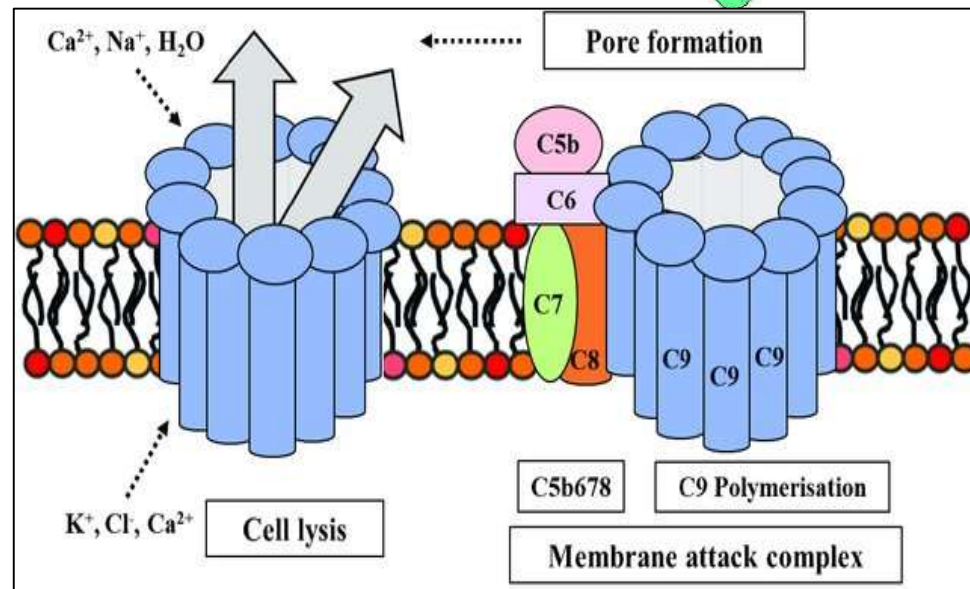
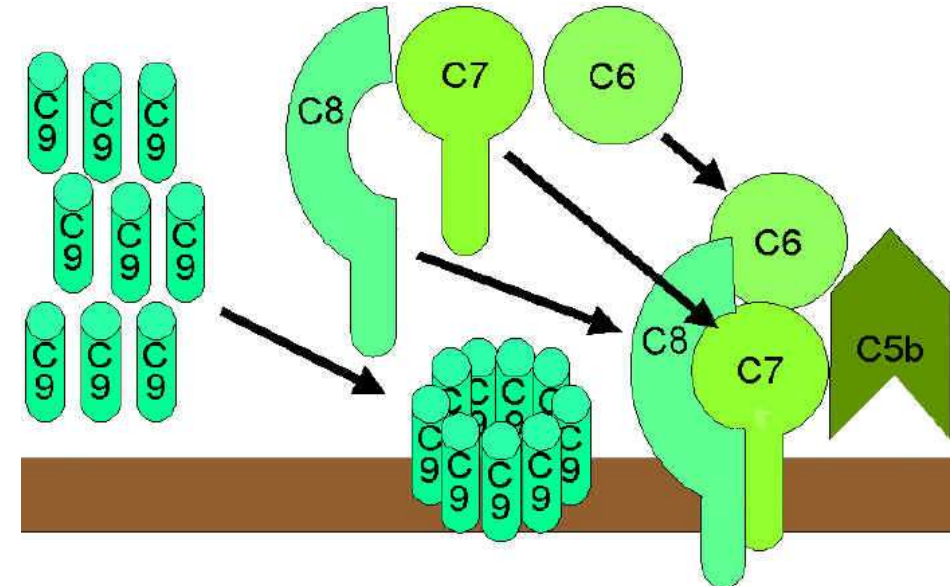
## VOIE CLASSIQUE: C1, C2, C3.....C9



Etapes d'activation du complément

## VOIE COMMUNE AUX TROIS VOIES D'ACTIVATION = FORMATION DU COMPLEXE D'ATTAQUE MEMBRANAIRE

Une fois le C5b se fixe sur la membrane activatrice puis arrive par ordre chronologique une molécule de C6 puis une molécule de C7 puis une molécule de C8 et à la fin plusieurs molécules de C9 pour former le complexe C5b-C6-C7-C8-nC9= C5b-9= Complexe d'attaque membranaire (CAM ou MAC) pour perforer la membrane du micro-organisme et le détruire par lyse osmotique (c'est la première fonction biologique du système du complément)



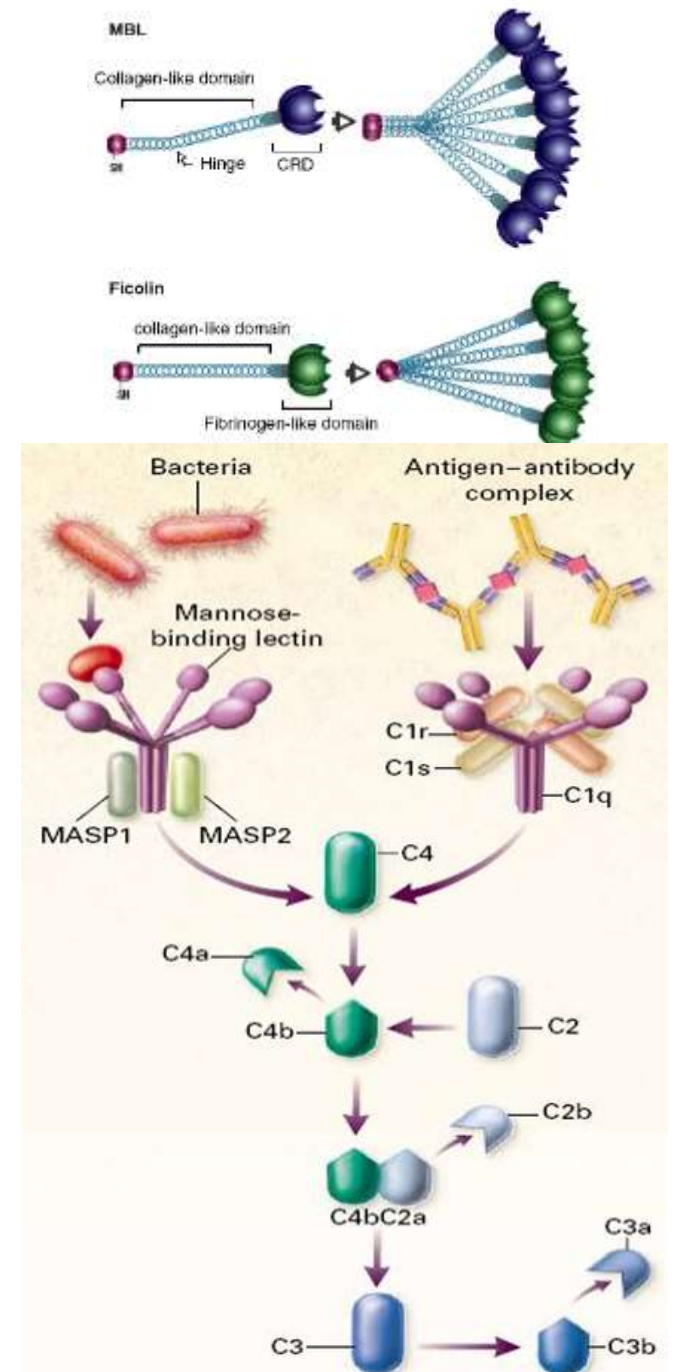


# VOIE LECTINES

## Deux différences avec la voie classique:

1. **Nature des activateurs:** surtout les sucres terminaux de glycoprotéines, tels qu'exprimés à la surface de microorganismes : mannose, N-acétylglucosamine, fucose, et glucose.
2. La composition du complexe d'initiation qui ressemble au complexe C1 de la voie classique:  
Les collectines et les ficolines sont associées à des protéines désignées MASP (MBL associated serine protease).  
MBL: C1q like  
IMASP-1 : C1r like  
MASP-2 : C1s like.

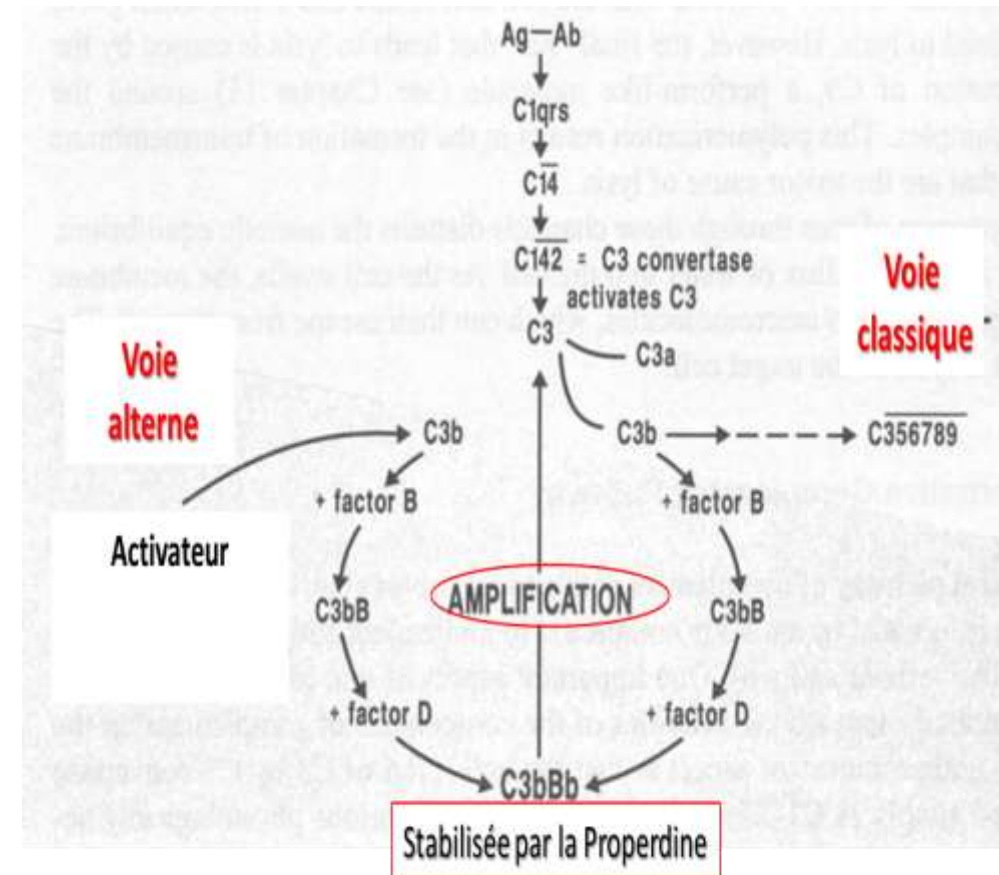
Une fois cette voie activée, le MASP 2 possède les même fonction que le C1s de la voie classique du complément càdire clive le C4 et C2 et le reste est identique à la voie classique



# VOIE ALTERNE= BOUCLE D'AMPLIFICATION DU SYSTÈME DU COMPLEMENT

**Activée principalement par :** Pathogènes: BGN, pneumocoques, trypanosomes, levure, les Lipopolysacchrides de membranes (LPS), les globules rouges xénogéniques et les IgA agrégées

1. Le C3b libéré à faible concentration puis inactivé par les protéines régulatrices,
2. Cette voie s'active lorsque le C3b rencontre un activateur de cette voie puis fixe le facteur B
3. Ce dernier sera clivé par le D en Bb et Ba
4. Le Bb reste fixé sur le C3b pour former le C3bBb, c'est la C3 convertase alterne
5. Qui continue à cliver le C3 en C3a et C3b, et la ou les molécules de C3b vient se fixer sur cette convertase pour former (C3b)<sub>2</sub> Bb ou (C3b)<sub>n</sub> Bb avec n supérieure ou égale à 2 : c'est la C5 convertase alterne qui va cliver le C5 en C5b et C5a
6. La suite est identique aux autres voies





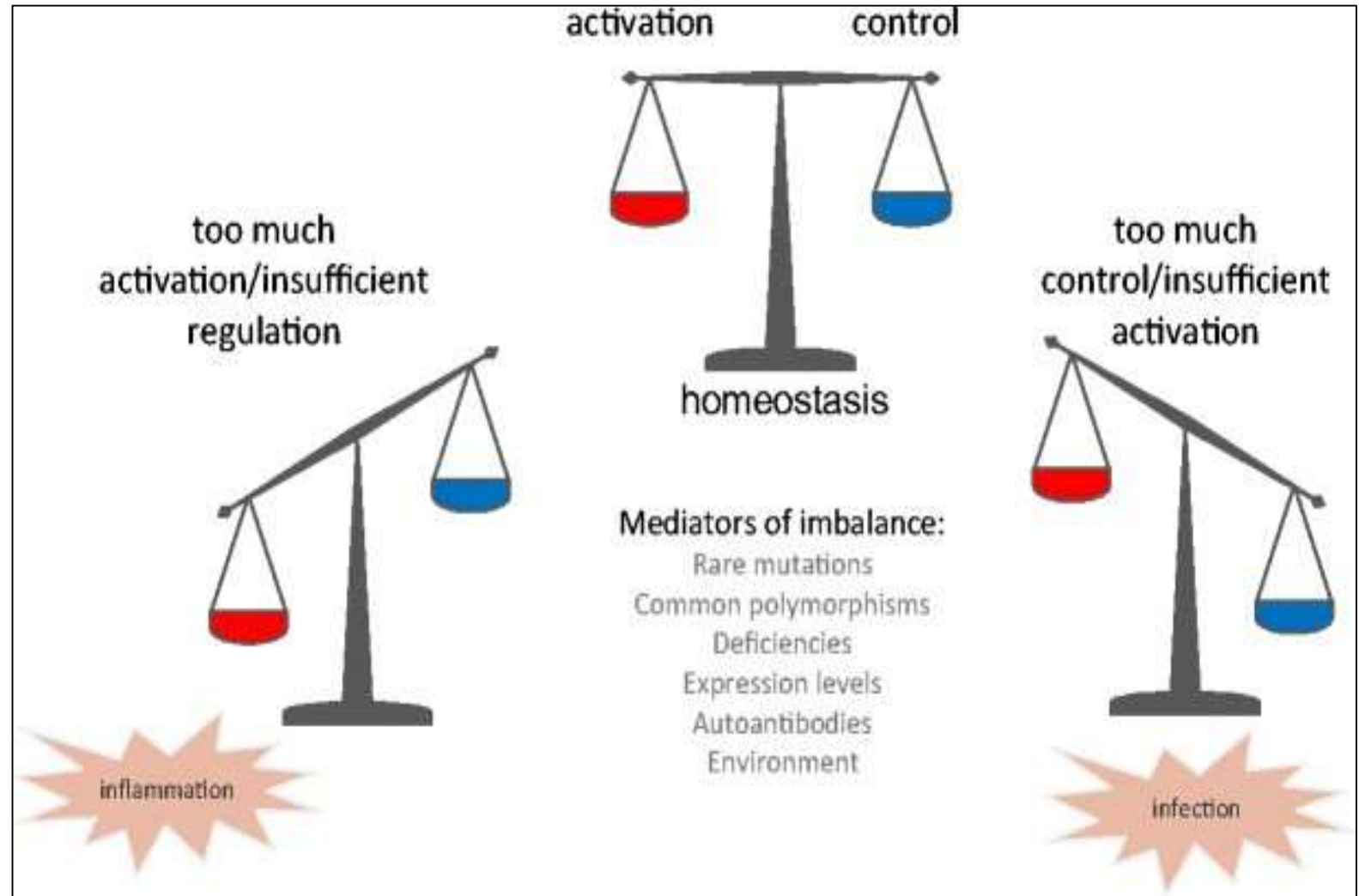
# Récepteurs du complément

Récepteur	Ligands	Expression cellulaire
CR1 (CD35)	C3b, C4b	Erythrocytes, cellules B, FCD, macrophages
CR2 (CD21)	C3d, EBV	les B, FCD, certains T, basophiles, épithéliums
CR3 CD11b/CD18	C3bi	Cellules myéloïdes, NK, certaines cellules B
CR4 CD11b/CD18	C3dg, C3bi, ICAM-1, LPS, fibrinogène	Cellules myéloïdes, FDC etc cellules B activées
C3a-R	C3a	Large distribution sur cellules sanguines et tissulaires
C5a-R (CD88)	C5a , C5a-desArg	Cellules myéloïdes, muscle lisse, endothéli-ums et épithéliums

Les plus importants

# LE PARADOXE DU SYSTÈME DU COMPLÉMENT : CHERCHER L'ÉQUILIBRE

- Homéostasie: équilibre entre activation et contrôle
- Activation non contrôlée: syndrome inflammatoire sévère
- Absence d'activation: **syndrome infectieux**



Conséquences d'un déséquilibre activation/déficit du système du complément

# Régulation

## Régulation en phase soluble

Molécule	Rôle
Inhibiteur de la C1 estérase ou C1 inhibiteur (C1Inh)	→ Empêche l'activation spontanée de la voie classique et des lectines en se liant aux enzymes C1r et C1s MASPs
C4b-binding protein (C4bBP)	→ Accélère la dissociation de la C3 convertase de la voie classique.
Facteur H	→ Se lie au fragment C3b et sert de cofacteur au facteur I pour la dégradation du C3b en fragments inactifs. → Accélère la dissociation du complexe C3bBb en circulation et à la surface des cellules de l'hôte.
Carboxypeptidase N	→ Agit au niveau des C3a et C5a, libérés suite à la protéolyse du C3 et C5, afin de cliver l'arginine en C- terminale et ainsi inactiver tout ou une partie de leur activité chimiotactique.
Vitronectine et Clusterin	→ bloquent la formation du complexe d'attaque membranaire

## Régulation membranaire

Molécule	Rôle
Récepteur de type 1 du complément (CR1, CD35)	→ Présent à la surface des érythrocytes, monocytes/macrophages, neutrophiles, éosinophiles, cellules dendritiques folliculaires, lymphocytes B et lymphocytes T activés. → Cofacteur du facteur I dans la dégradation des fragments C4b et C3b → Accélère la dissociation des C3 convertases des voies classiques et alternes.
Molécule membranaire cofacteur protein (MCP, CD46)	→ Exprimée par une très grande variété de cellules. → Agit comme cofacteur au facteur I pour la dégradation des fragments C4b, C3b.
Molécule decay-accelerating factor (DAF, CD55)	→ Exprimée sur une grande variété de cellules; → Accélère la dissociation des C3 convertases des voies classique et alterne.
Molécule CD59 (protectine, membrane inhibitor of reactive lysis)	→ Retrouvée sur une grande variété de cellulaire. → Inhibe l'insertion du C9, par interférence avec le site de liaison retrouvé sur le composant C8.

# Fonctions biologiques

1. La lyse membranaire et destruction microbienne par le MAC
2. Induction de la réaction inflammatoire (les anaphylatoxines): C5a 100 fois plus actif que C3a, qui à son tour est 100 fois plus actif que C4a. Le **C5a seule est douée de puissantes propriétés chimiotactiques**
3. **L'opsonisation et la phagocytose (C3b>>C4b)** Par la suite, les cellules phagocytaires et certaines autres cellules exprimant des récepteurs du complément (CR1 et CR 3 surtout) se lient aux opsonines et favorisent l'élimination de ces agents pathogènes.
4. Solubilisation des complexes immuns

Les complexes Ag-Ac + C3b circulants se lient aux récepteurs CR1 des hématies → Arrivés dans le foie ou la rate → clivage du fragment C3b en iC3b, C3d.

5. Elimination de corps apoptotiques

le C1q favoriserait l'élimination des cellules et débris apoptotiques très tôt après leur apparition permettant une évacuation de quantité importante d'auto-antigènes vers les phagocytes

# Fonctions biologiques

## 7- Rôle dans l'immunité adaptative

### Les lymphocytes B (rôle C3d et CR2)

Il est bien admis que le complément agit comme adjuvant naturel de la réponse humorale. Le complément régule l'immunité B à plusieurs niveaux :

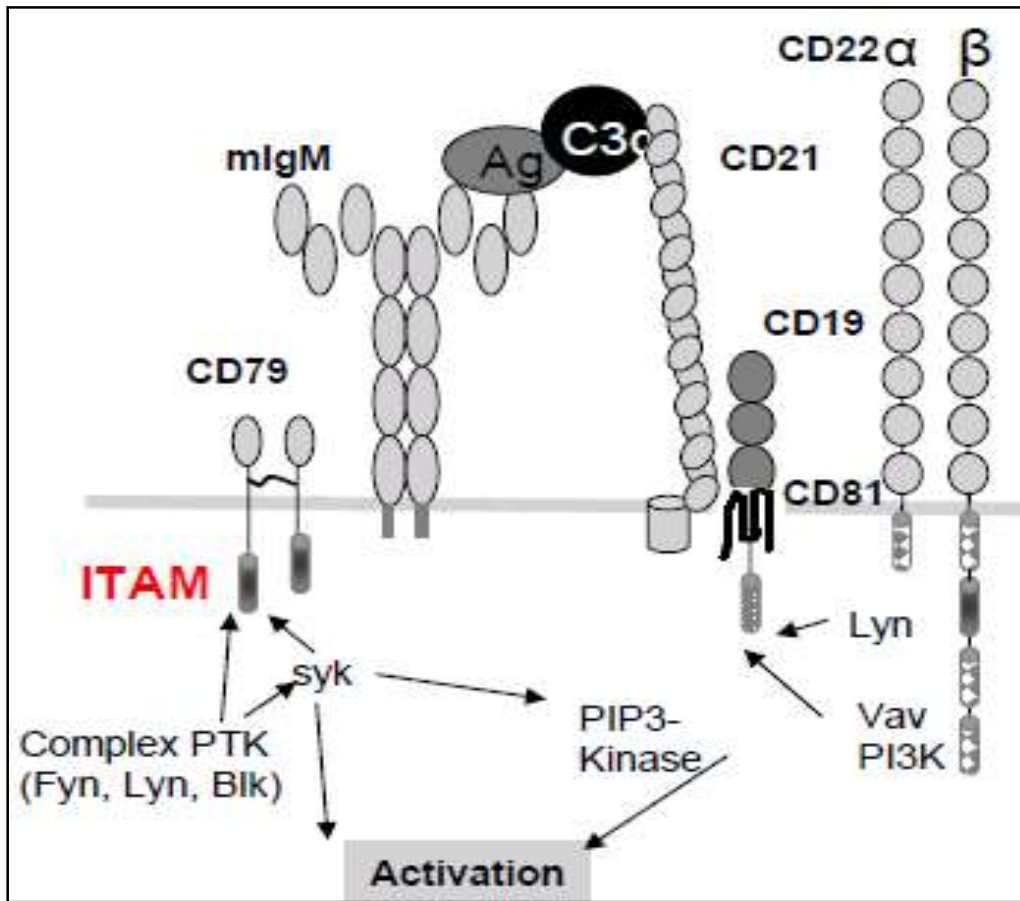
- faciliter la captation et la rétention de l'Ag dans les organes lymphoïdes
  1. la cellule B naïve → cellules mémoire et plasmocytes
  2. les cellules mémoire : maturation d'affinité
- diminuer le seuil d'activation des lymphocytes B:

Dans les centres germinatifs, la Co-ligation **mIgM-CD21 par Ag-C3d** diminue la concentration d'Ag nécessaire à l'activation des B

- promouvoir la survie des lymphocytes B mémoires



# Fonctions biologiques



Présent  
← +  
complément  
Absent  
→ -

