

LE SYSTÈME DU COMPLÈMENT

Pr MERICHE .Hacene

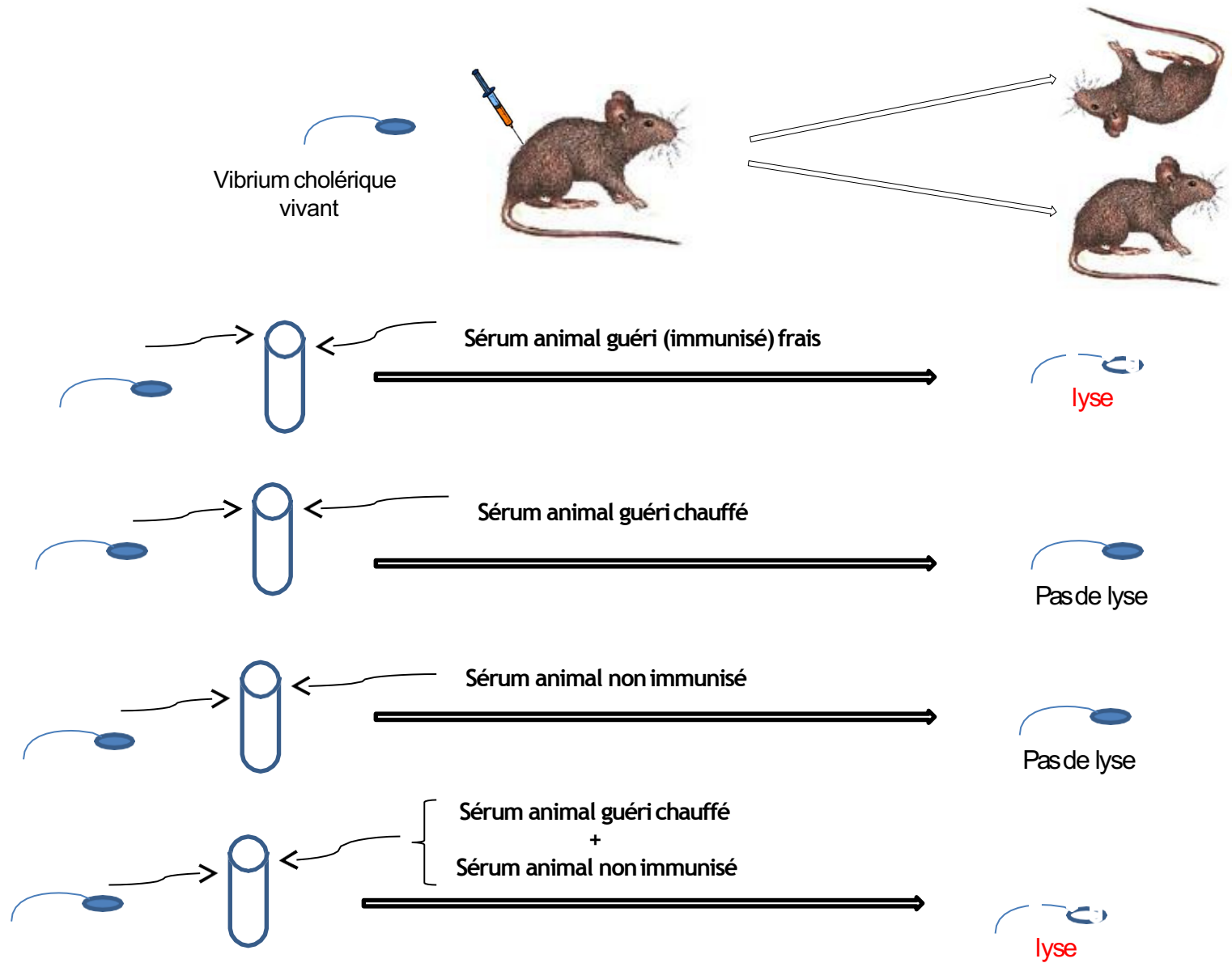
Service d'Immunologie

CHU , ANNABA

Le complément



Jules Bordet
Prix Nobel 1919



Le complément

- **Années 90** : une vingtaine de protéines
- **2001**: trentaine de protéines
- **2006**: 35 protéines
- **2010** : On dénombre actuellement Plus de 35 protéines :
 - Certaines sont impliquées dans l'**activation** de la cascade enzymatique,
 - d'autres dans la **régulation** de cette cascade, afin d'empêcher des effets potentiellement néfastes pour les cellules de l'hôte,
 - alors que certaines autres sont des **récepteurs** cellulaires de composantes ou de fragments de composantes du complément.

Le complément

▫ **Avant 2000:** 02 voies d'activation

◆ **Après 2000:** 03 voies d'activation

◆ **2008/2010:** 04 à 05 voies d'activation?

→ Le système du complément est activé suite à l'interaction en cascade de protéines plasmatiques via une série de réactions enzymatiques.

→ Il existe **trois ou quatre voies d'activation** du complément, distinctes au niveau de leur initiation, mais convergeant vers un point commun.

Il s'agit des voies classique, alterne, des lectines et de la propeptide

Le complément

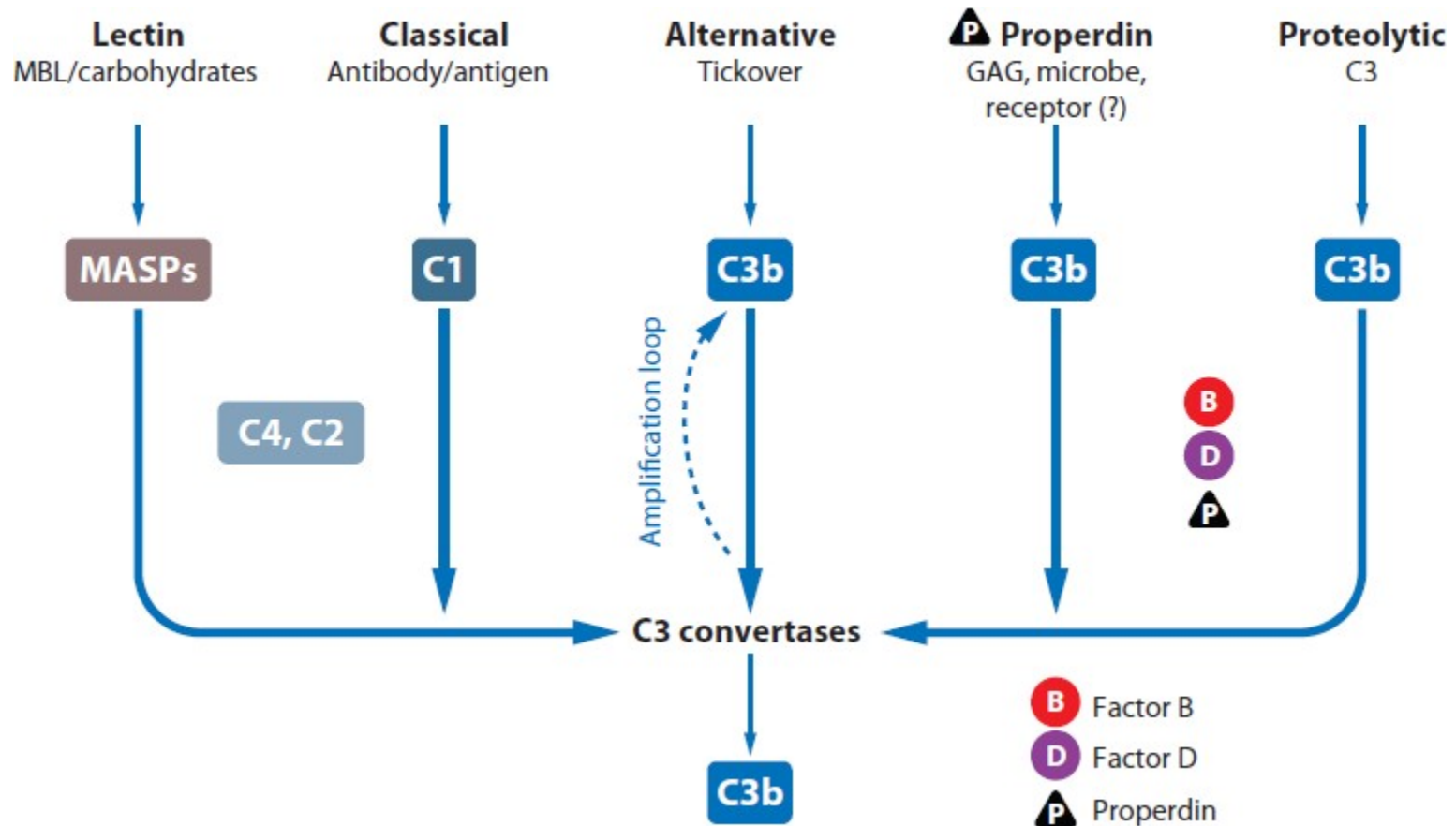
Composant du complément	PM (kDa)	Nombre de chaînes	Concentration (mg/L)	Localisation chromosomique	Nombre d'exons	Mode de transmission
Protéines intervenant dans les 3 cascades d'activation du Complément						
C1q	459	18	75	1p34-p36.3	6 (3x2)	AR
C1r	173	2	34	12p13	10(?)	AR
C1s	79,8	1	31	12p13	12	AR
C4	210	3	2-500	6p21.3	41	AR
C2	110	1	11-35	6p21.3	18	AR
C3	195	2	550-1200	19p13.3-13.2	41	AR
B	90	1	180	6p21.3	18	(0)
D	25	1	1-2	19	?	AR
Properdine	220	4	4	Xp11.4-11.2	10	X
MBL	32	1	0,1-5	10q11.2-q21	4	AD
MASP1	91	1	1,5-12	3q27-28	16	AD
MASP2	78	1	0,17-1,20	1p36-32	6	AD
L-Ficoline	35	15	1-12,8	9q34	8	(0)
H-Ficoline	34	11	7-23	1p35.5	8	(0)
C5	190	2	75	9q33	41	AR
C6	128	1	45	5p13	17	AR
C7	121	1	90	5p13	17	AR
C8	151	3	60	1p-32	30	AR
C9	79	1	60	5p13	10	AR

Les activateurs du complément

Classique (C1q)	Alterne («iC3b»)	Lectine (MBL/Ficolines)	Extrinsèque (C3/C5)
- Immunoglobulines/ Complexes immuns - CRP - SAP - PTX3 - LDL - Cellules apoptotiques - Cellules nécrotiques - Adiponectine - Complexe héparine/protamine - Plaquettes - Microparticules plaquettaires - Chondroïtine-sulfate - Cellules endothéliales - Voie alterne	- Auto-activation - Surfaces de contact exogènes (biomatériaux) - Cellules inflammatoires - Properdine (activation directe) - Immunoglobulines/ Complexes immuns - Voie lectine - Plaquettes - Microparticules plaquettaires	- MASPs - <i>Lectin C2-bypass pathway</i> - Immunoglobulines - LDL - Neutrophiles - Cellules apoptotiques - Cellules nécrotiques - Voie alterne	- Kallikréine - β-tryptase - ASP - Thrombine

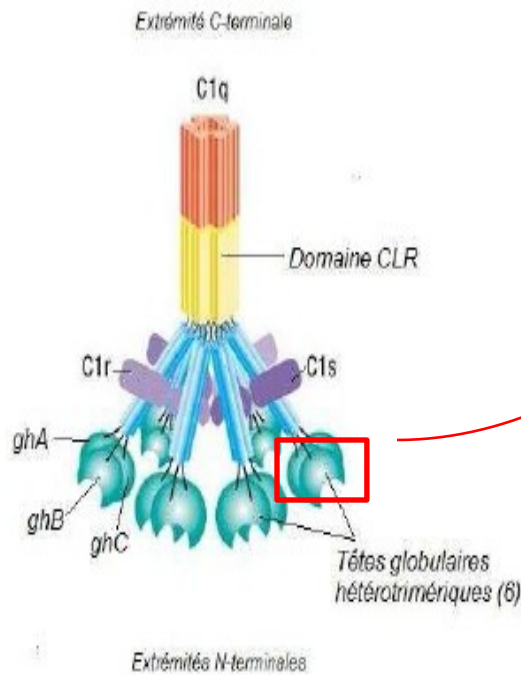
Activateurs du système du complément

Les voies d'activation

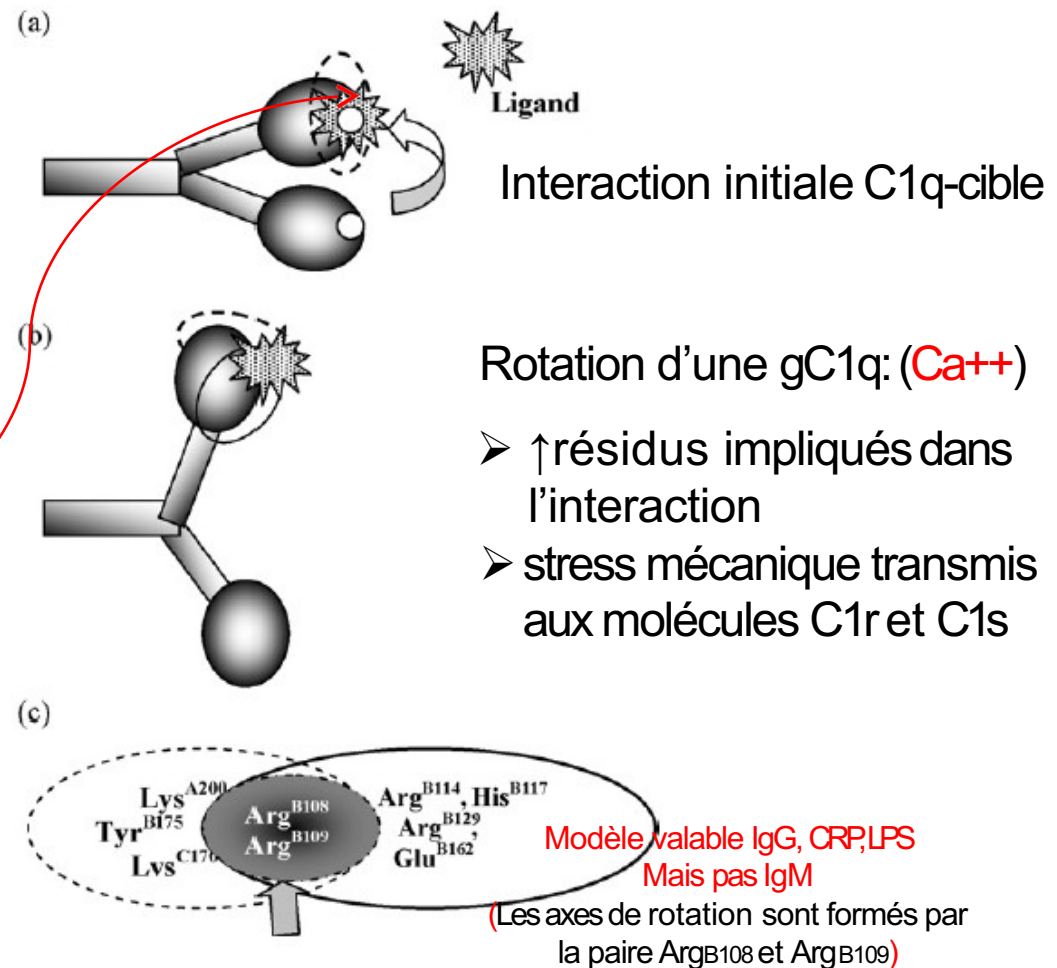


Les différentes voies d'activation du complément

La voie classique



Le complexe C1: C1q(C1r)2(C1s)2



Mode d'action de la molécule C1q

M. Kojouharova et al. / Molecular Immunology 47 (2010) 2154–2160

Les fonctions non classiques de l'unité de reconnaissance C1q de la voie classique

Fonctions du C1q	ligands
➤ <i>Activation et modulation de la voie classique</i>	IgG IgM A β 1-42 Abri in FBC Adan in FDD
➤ <i>Clearance et solubilisation des immuns complexes</i>	Immuns complexes Glycoprotéines riche en histidine
➤ <i>Clearance des cellules bactériennes</i>	Région collagène-like Protéines membranaires externes des BGN Lipopolysaccharide Fibronectine Fibrine Fibrinogène
➤ <i>Liaison des virus et inactivation de l'activité virale</i>	HTLV1 HIV1 gp41
➤ <i>Induction de cytokines pro-inflammatoires</i>	Récepteur CD91 (via CLR) des cellules endothéliales de la veine ombilicale
➤ <i>Clearance des débris nucléaires, des cellules apoptotique et necrotique</i>	C-reactive protein Serum amyloïde P Pentraxin 3
➤ <i>Induction de l'apoptose</i>	Cellules apoptotiques
➤ <i>Effets prolifératif/antiprolifératif</i>	C1q receptor
➤ <i>Adhésion et coagulation</i>	Integrines α IIb/ β 3 des plaquettes

La voie des lectines

Par rapport à la voie classique, cette voie s'individualise par 2 différences principales :

→ La nature des activateurs: les sucres

→ Le complexe multimoléculaire MBL-MASPs ou Ficoline-MASPs:

1- L'unité de reconnaissance:

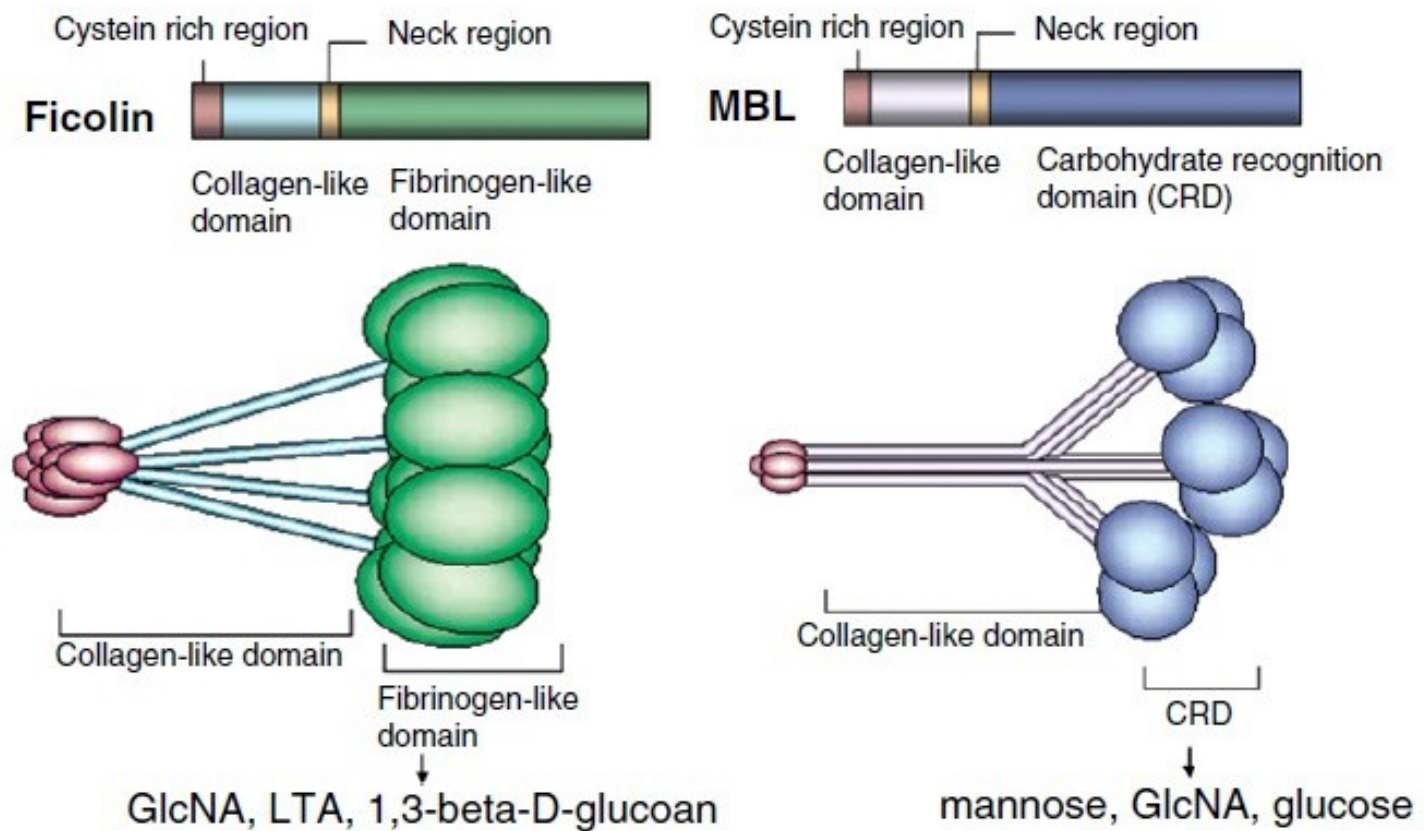
MBL ou Ficoline (C1q like) se lie à des simples glucides comme le mannose, le glucose et le N- acétyl glucosamine pour le MBL, le LTA et le GlcNag pour les ficolines.

2- Les sérine estérases:

L'activation autocatalytique des MASPs: MASP1(C1r like) et MASP2(C1s like) .

le reste est identique à la voie classique C4, C2 et autres.

La voie des lectines



Structure du MBL et des Ficolines

La voie des lectines

Table 1 Expressions of ficolins in human and mouse

Ficolins	Tissue expression	Protein identified	Sugar specificity	Function	Gene localization
<i>Human</i>					
L-ficolin (FCN2, Hucolin)	liver	serum/ plasma	GlcNAc, LTA, LPS, 1,3-β-D glucan, Acetylated compounds	Opsonin Complement activation	9q34
H-ficolin (FCN3, Hakata antigen)	liver lung	serum/ plasma	GlcNAc GalNAc fucose	Complement activation	1p35.3
M-ficolin (FCN1)	lung spleen leukocyte	secreted protein	GlcNAc GalNAc Salic acid	Complement activation	9q34
<i>Mouse</i>					
ficolin A	lung spleen	serum/ plasma	GlcNAc	Complement activation	2A3
ficolin B	bone marrow spleen	ND	ND	ND	2A3

Expression des Ficolines chez l'homme et chez la souris

La voie des lectines

➤ MASP-2 devient Serine protéase et clive le C2 et le C4 de la même manière que C1s

→ Formation de la convertase classique C4bC2a

Une fois que la MBL se lie à sa cible (mannose, N-Ac glucosamine):

➤ MASP-1 devient Serine protéase douée de la capacité d'activer le MASP2 ou clive directement le C3 sans passer par le C2 et le C4

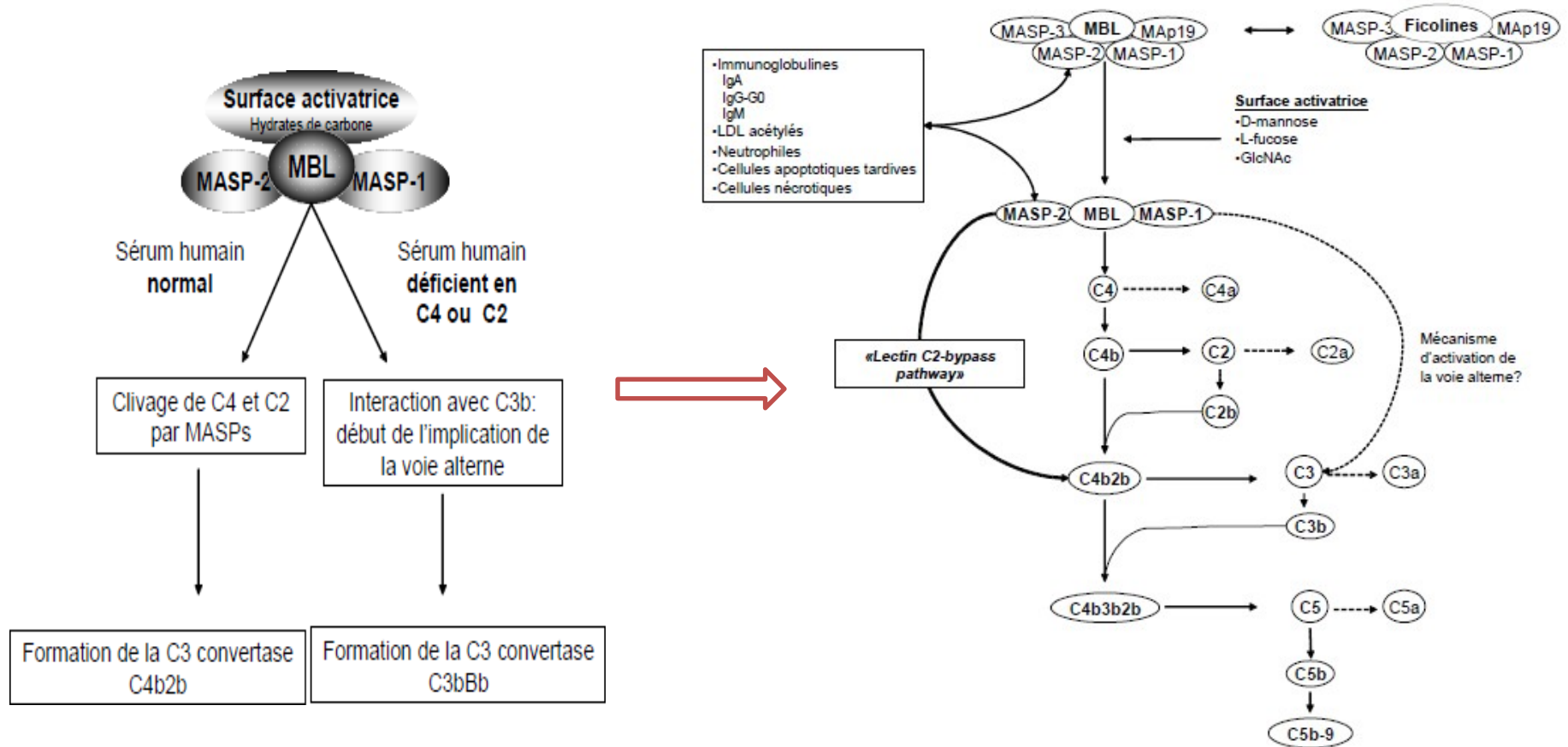
➤ MASP-3, encore mal connue se présente comme un modulateur de MASP-1 et -2.

Une étude très récente a montré MASP3 est beaucoup plus liée aux ficolines qu'au MBL (la principale protéase des Ficolines?)

La voie des lectines

La voie des lectines peut « court-circuiter » le C2 et le C4 en interagissant avec le C3b:

« Lectin C2 by-pass pathway »



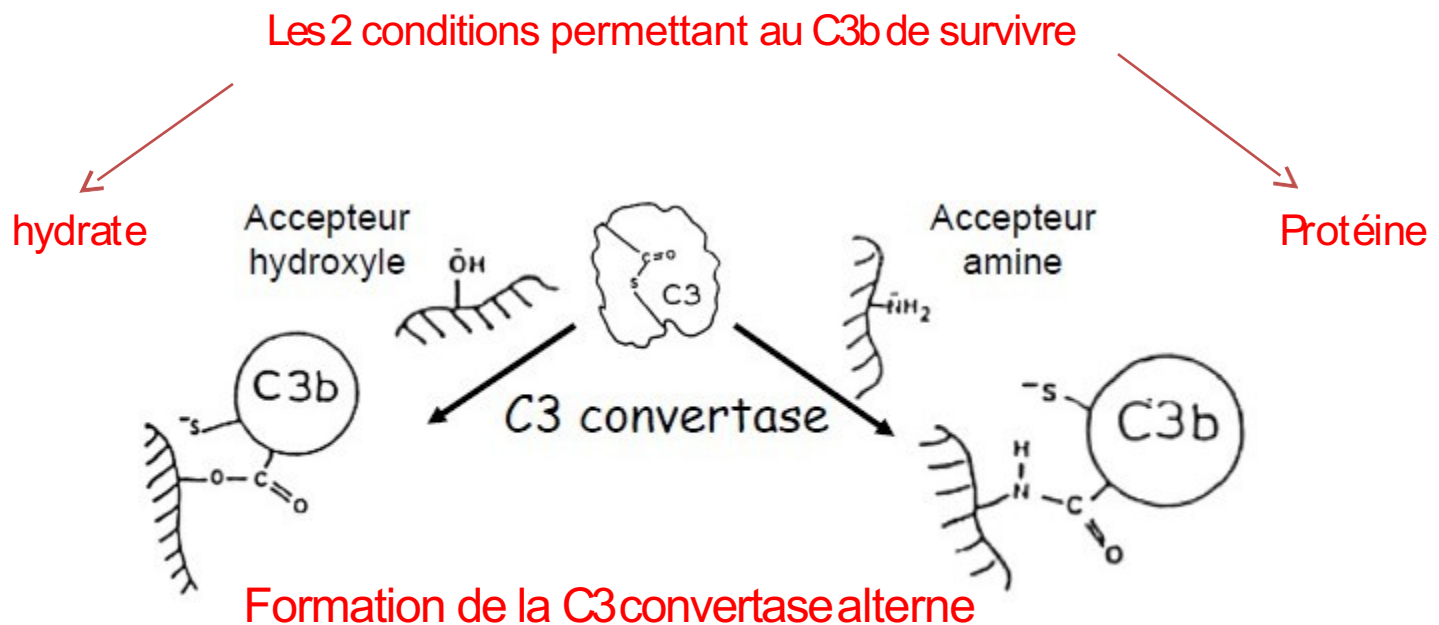
Voie des lectines en absence de C4 ou de C2

Lectin C2- bypass pathway

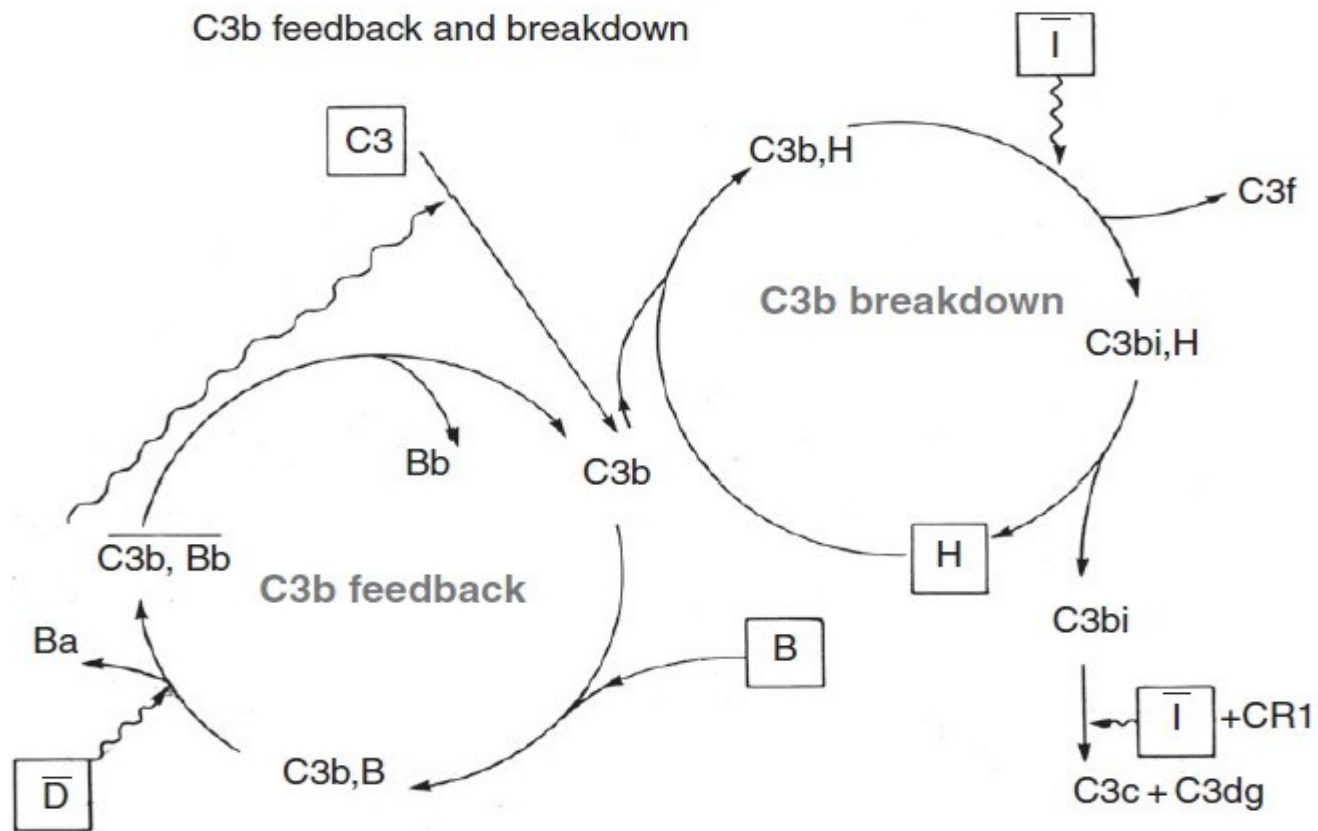
La voie alterne

Principaux activateurs :

- 1- Pathogènes: BGN, pneumocoques, trypanosomes, levures.
- 2- Lipopolysaccharides de membranes (LPS)
- 3- Cellules infectées par un virus
- 4- Globules rouges xénogéniques (++: exploration in vitro)
- 5- IgA agrégées



La voie alterne



C3b feedback and breakdown (Lachmann 1979)



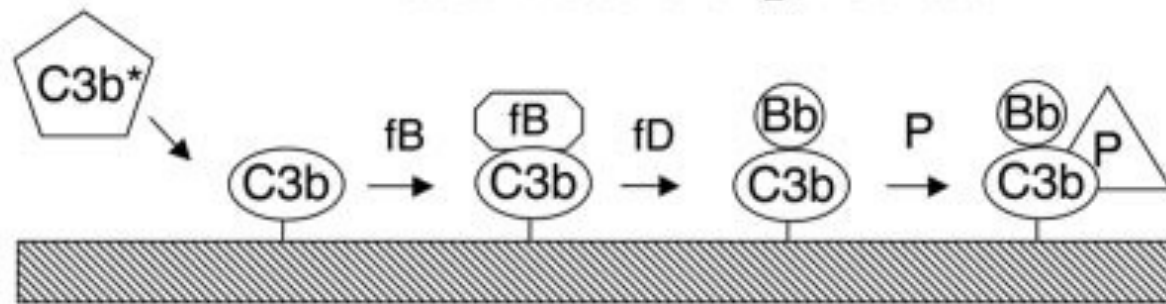
La voie de « la properdine »

La properdine reconnaît et lie les glycosaminoglycanes de surfaces (GAGs), qui sont des polysaccharides linéaires composés d'unités de disaccharides répétées :

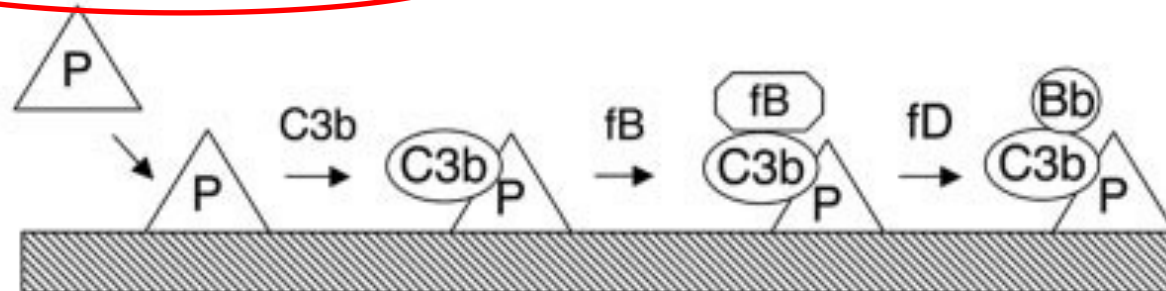
- Les principales GAGs sont *l'héparine sulfate* et *la chondroïtine sulfate*
- Les protéoglycanes (conjugués protéines /GAG) sont synthétisées par la plupart des cellules des mammaliens et jouent un *rôle dans la signalisation cellulaire et la morphogénèse* via leurs structures spécifiques GAG
- La properdine lie aussi l'héparine

L'activation par la properdine

A Standard model: AP initiated by covalent attachment of nascent C3b to target surface



B Proposed properdin-directed model: AP initiated by non-covalent attachment of properdin to target surface



Les 2 modèles d'activation de la voie alterne

La voie de « la properdine »

Nouvelles fonctions de la properdine

1. La Properdine est une “pattern-recognition molecule” qui reconnaît les surfaces microbiennes, les cellules apoptotiques, nécrotiques et malignes.
2. Une fois liée à la cible, la properdine peut initier l'assemblage des C3 et C5 convertases, conduisant à la phagocytose et la lyse de la cible.
3. Properdine peut lier aux cellules via les chaînes GAG des protéoglycanes de surface.
4. Properdine lorsqu'elle se lie à sa cible, médie la phagocytose sans la participation des autres protéines du complément.
5. Properdine sécrétée par les neutrophiles activés peut jouer un rôle primordial dans la reconnaissance des microbes, alors que la fonction principale de la properdine plasmatique est la stabilisation de la convertase.
6. l'activité de la “Properdin pattern recognition” peut jouer un rôle dans les pathologies inflammatoires et auto-immunes.

La voie des protéases extrinsèques

La kallikreine:

le facteur D et la kallikréine clivent le facteur B de manière identique. En effet la kallikréine n'intervient que dans des conditions de coagulation excessive ou dans le cas d'une déficience en facteur D.

La thrombine:

Huber-Lang et ses collaborateurs ont démontré que le fragment peptidique C5a pouvait être généré sans même la présence de C3 et ce, par le clivage protéolytique du fragment C5 par la thrombine

(*Nat Med*, 2006. 12(6): p. 682-7).

La β -tryptase

La β -tryptase est la protéase majeure des mastocytes. Elle peut générer et activer les protéines C3 et C5 sans toutefois nécessiter la présence des convertases.

(*Biochemistry*, 2004. 43(33): p. 10757-64)

Les protéases bactériennes: (ASP: sérine protéase produite par la bactérie Gram négative anaérobie *Aeromonas sobria*):

En incubant la protéine C5 humaine avec la protéase ASP enzymatiquement modifiée, Nitta a démontré qu'il y avait induction de la migration de neutrophiles dépendante de la dose d'ASP utilisée. Cet effet, attribuable à l'activité du peptide C5a, était inhibé par l'antagoniste du récepteur C5a (C5aR)

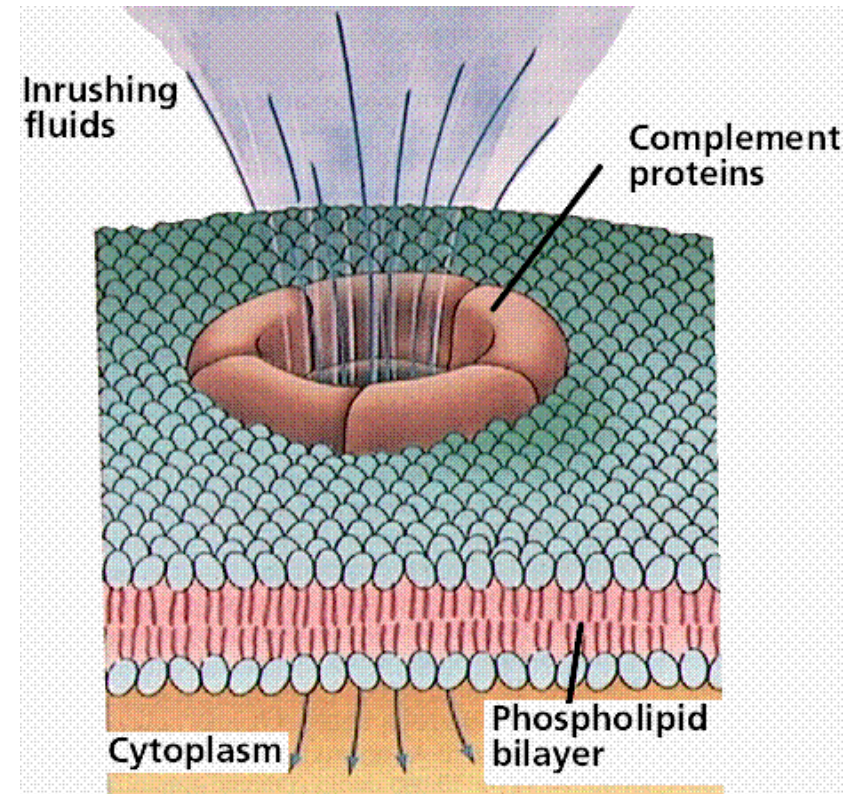
(*J Immunol*, 2008. 181(5): p. 3602-8)

Le complexe d'attaque membranaire

Les étapes de formation du MAC:

- C5b reste fixé sur le C3b de la C3 convertase
- Formation d'un complexe moléculaire stable à la surface (C5bC6C7 = C5b7)
- Interaction de C8 (C5b-8) et début d'insertion membranaire
- polymérisation de C9, insertion dans les membranes et création de pores

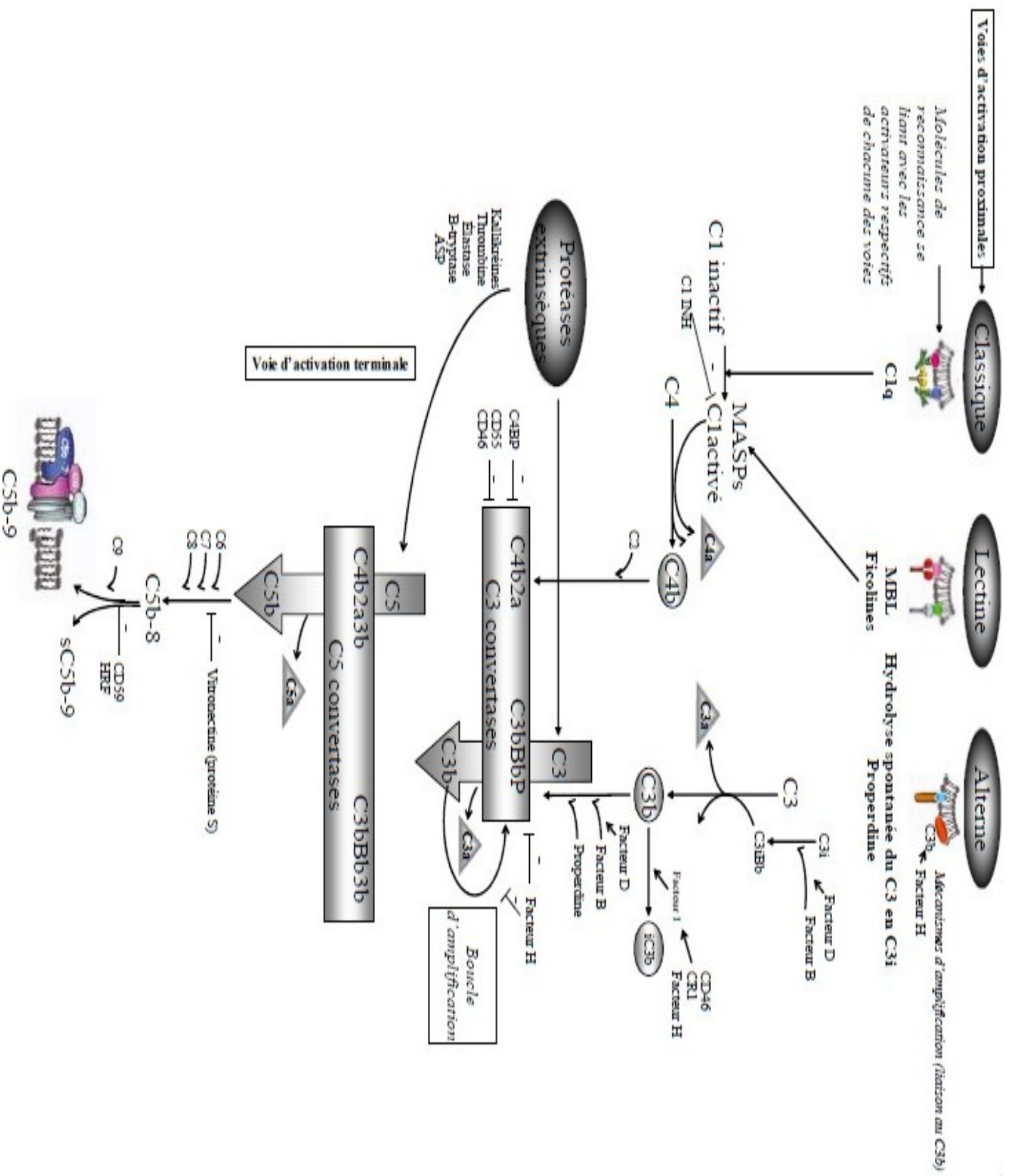
→ Lyse cellulaire



Pore membranaire formé par le MAC

Microb Ecol (2009) 58:276–289

Le MAC est efficace contre les virus à enveloppe et les cellules dépourvues de couche épaisse de peptidoglycane ou de capsule polysaccharidique.



Récepteurs du complément

A l'exception de la lyse cellulaire due à l'action directe du MAC sur les membranes plasmiques, toutes les autres actions du complément passent par des interactions fractions du complément/récepteurs ou accepteurs.

Par leur intermédiaire le complément remplit de nombreuses fonctions biologiques importantes

Récepteurs du complément

Récepteur	Nombre de chaînes	PM (kDa)	Localisation chromosomique	Nombre d'exons	Ligands	Expression cellulaire
CR1 (CD35)	1	190-280	1q32	39	C3b, C4b	Érythrocytes, cellules B, FCD, macrophages
CR2 (CD21)	1	146	1q32	19	C3d, EBV	les B, FCD, certains T, basophiles, épithéliums
CR3 CD11b/CD18	2	- 160 - 95	- 16p11-p13.1 - 21q22.3	- 30 - 16	C3bi	Cellules myéloïdes, NK, certaines cellules B
CR4 CD11b/CD18	2	- 150 - 95	- 16p11.2 - 21q22.3	- 30 - 16	C3dg, C3bi, ICAM-1, LPS, fibrinogène	Cellules myéloïdes, FDC etc ellules B activées
CRlg	1	91	3q27-28	10	C3b, C3bi	Kupffer
C1q-Rp (CD93)	1	68,5	20p.11.21	1	C1q, MBL et SPA	Cellules endothéliales, neutrophiles , mono/macro
SIGNR1 (CD208)	1	78	1p36-32	6	C1q	
C3a-R	1	53,9	12p13	2	C3a	Large distribution sur cellules sanguines et tissulaires
C5a-R (CD88)	2	43-55	19q13.3-13.4	2	C5a , C5a-desArg	Cellules myéloïdes, muscle lisse, endothéliums et épithéliums

Régulation

- Limiter la quantité de composants activés par un stimulus donné.
- Protection des cellules de passage (cellules du soi) tout en focalisant l'activation du complément sur les cellules cibles.
- Contrôle la production des fragments biologiquement actifs du complément (capables de devenir néfastes)

Pourquoi une régulation?

La régulation doit être
Précise et efficace

- Très grande spécificité des enzymes ou des interactions prot-prot..
- Très courte $\frac{1}{2}$ vie des complexes multimoléculaires.
- L'existence de protéines régulatrices plasmatiques ou mbranaires hautement spécifiques (3 catégories):
 - 1) Inhibiteurs sériques qui préviennent l'activation en phase fluide
 - 2) Régulateurs qui ↓ ou ↑ l'action du complément contre ses cibles
 - 3) Inhibiteurs membranaires qui protègent les cellules de l'hôte.

Régulation

Protéines régulatrices solubles						
Composant du complément	PM (kDa)	Nombre de chaînes	Concentration (mg/L)	Localisation chromosomique	Nombre d'exons	Mode de transmission
C1 Inh	105	1	210-345	11q11-q13.1	8	AD
C4bp	550	8	150-250	1q32	17	(1)
H	150	1	480	1q32	20	AR
I	50	1	35	4q25	13	AR
S	83	1	505	<u>3p11.1-q11.2</u>	15	AD
Clustérine	75-80	2	100-300	8p21-p12	9	?
CPN	1,50	4	23	10q24.2	9	AR
Protéines régulatrices membranaires						
CR1 (CD35)	190	1		1q32	39	AR
MCP (CD46)	51-68	1		1q3.2	14	?
DAF (CD55)	75	1		1q32;1q32	11	AR
CD59	18-23	1		11p14-p13	5	AR

Protéines régulatrices solubles et membranaires du complément

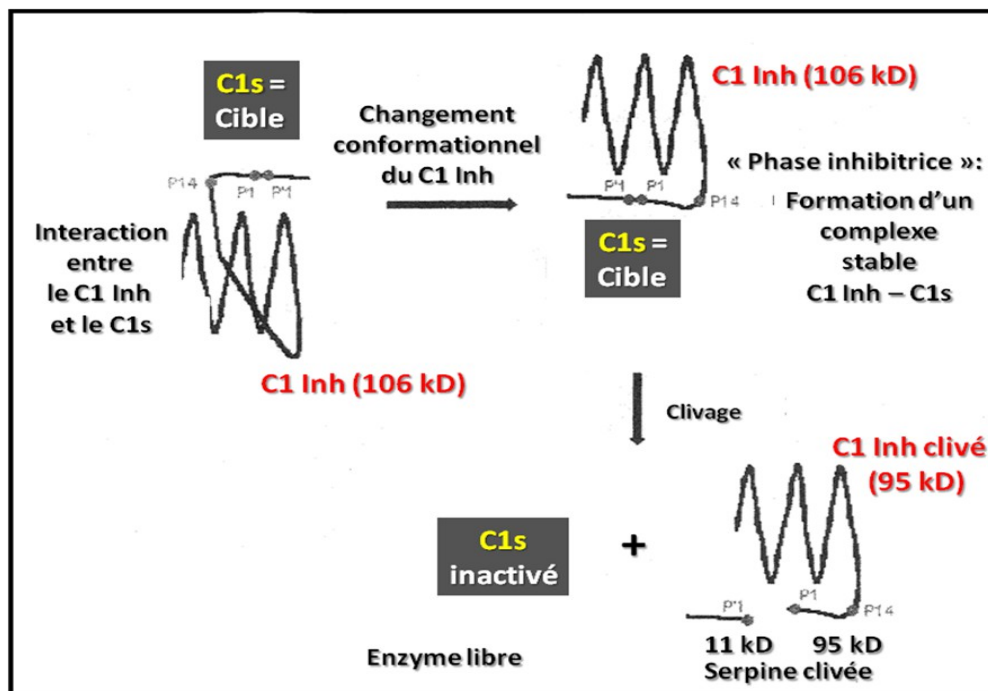
Régulation

Le C1 inhibiteur

Il appartient à la famille des serpins (inhibiteurs des sérines protéases)

Il contrôle la voie classique et la voie des lectines :

1. Inhibe le C1 activé : dissocie C1r et C1s du complexe bloquant ainsi la voie classique
2. Dissocie les enzymes MASP du complexe MBL, bloquant ainsi la voie des lectines



Inhibition du C1 par le C1 Inh

Régulation

Le C4 binding protein (C4BP)

Cette protéine circule en large partie avec la protéine S du système de la coagulation:

- Il se lie au fragment activé du C4, le C4b. La C4BP sert de cofacteur au facteur I qui clive le C4b en fragments inactifs (C4c et C4d).
- La C4BP a également la capacité d'accélérer la dissociation de la convertase C3 de la voie classique (C4b2a).

La protéine S (la vitronectine)

- Le complexe MAC-protéine S (sMAC) est incapable de s'insérer dans la membrane pour y engendrer la lyse

La clustérine et C8BP

- Empêche l'insertion membranaire de C5b-7 en se liant à un son site d'insertion membranaire, qui est labile.

Attention au C8 !!!



Carboxypeptidases:

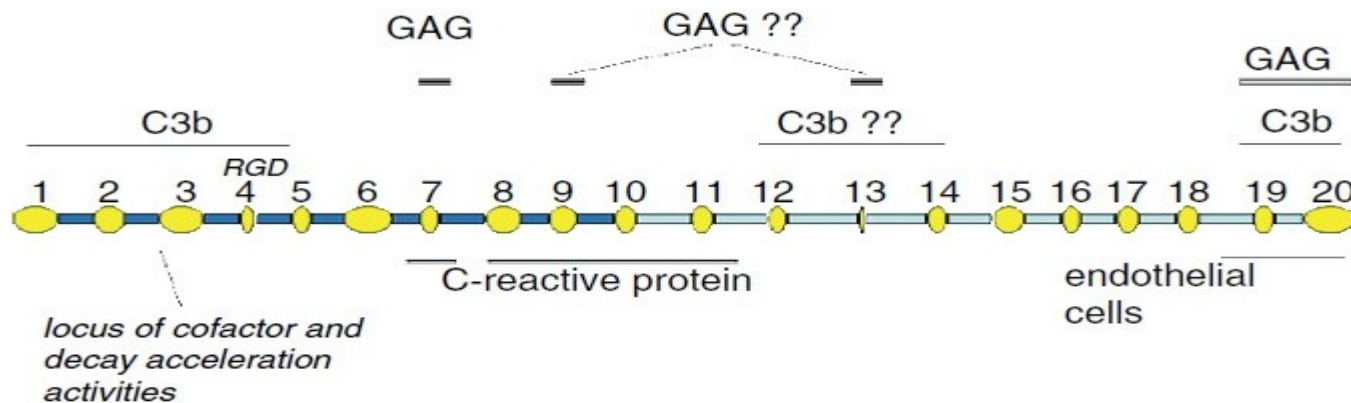
- C3a et C5a desarginases (au niveau de l'extrémité COOH terminale)

CD59 → Inhibe la liaison de C9, empêchant ainsi la formation de pores

Régulation

Le facteur H (fH)

- Le fH est une GP formée d'une seule chaîne polypeptidique de 155kD de PM composée de 20 Modules protéiques de contrôle du complément (CCP/SCR): 400 à 600 mg/ml
- Le facteur H régule le complément en phase fluide et sur les surfaces cellulaires.
- C'est un cofacteur pour le facteur I
- Lorsque le fH lie et inactive le C3b en phase soluble, l'inactivation des molécules C3b liées sur les surfaces cellulaires par le fH dépend de la composition chimique de la surface sur laquelle est fixé le C3b : En présence de l'acide sialique l'affinité du fH pour le C3b lié ↑↑.

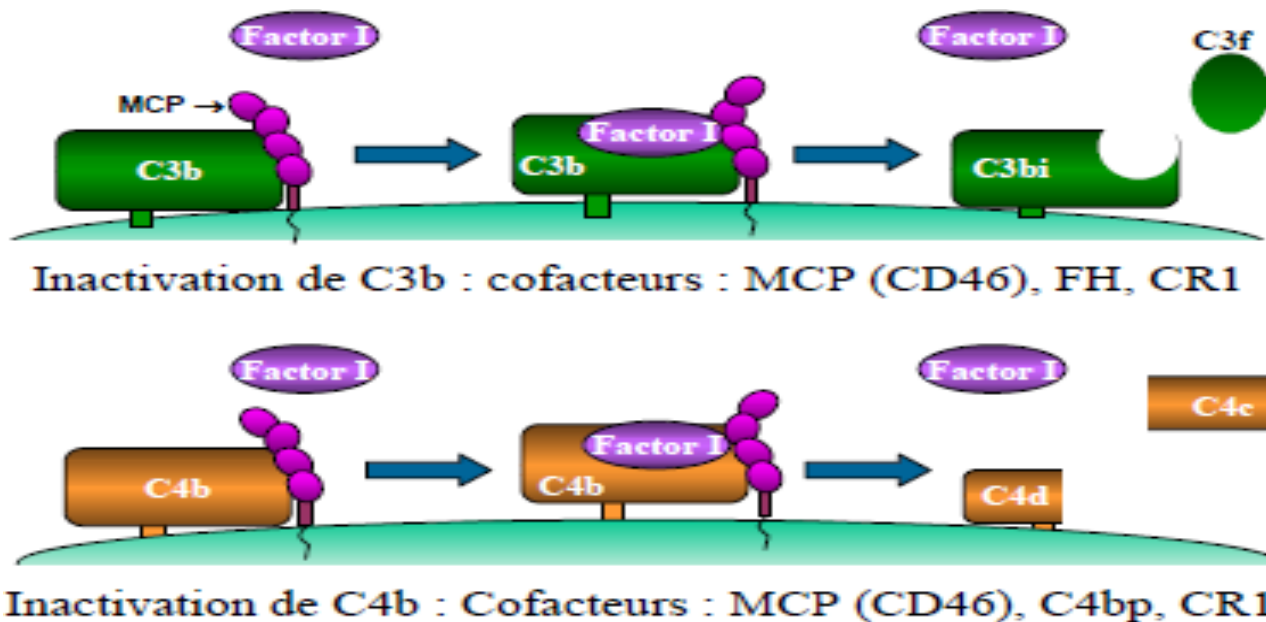


Représentation schématique du facteur H

Régulation

Le facteur I (fI)

- Une Glycoprotéine plasmatiche composée de 2 chaines polypeptidiques liées S-S
- C'est une serine protéase
- Le SCR 1-4 du fH est le seul site essentiel pour son activité de « cofacteur » pour I.
- son action est conditionnée par celles de ses cofacteurs solubles (C4BP et H) et/ou membranaires (MCP, CR1 et DAF)



Régulation

La régulation des convertase de déroule en 02 étapes

1^{ère} étape: l' accélération de la dégradation:

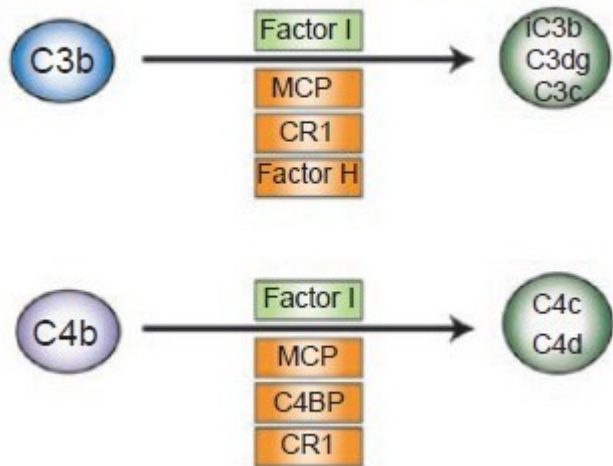
- le C4bp inhibe la C3convertaseclassique
- Le facteur H et le fHL-1(factor H like-1) détruisent les convertases de la voie alterne)
- Le DAF et MCP collaborent pour inactiver *les convertases des deux voies* en écartant le C2a et le Bb des convertases

2^{ème} étape: l'activité de cofacteur pour le facteur I
→ Clivage et inactivation irréversible du C4b et C3b

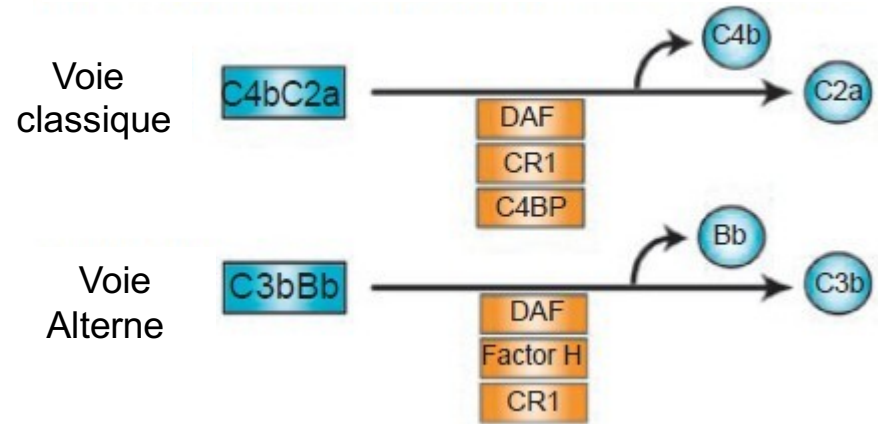
- Le C4bp catalyse spécifiquement le clivage de C4b
- Le fH/ fHL-1 catalyse le clivage de C3b
- Le DAF dissocie le complexe
- Le MCP: inactivation irréversible par clivage catalytique du composant central
- Le CR1: c'est un puissant régulateur, l'accélération de la dégradation et *une activité de cofacteur, et cela dans les deux voies.*

Régulation (Résumé)

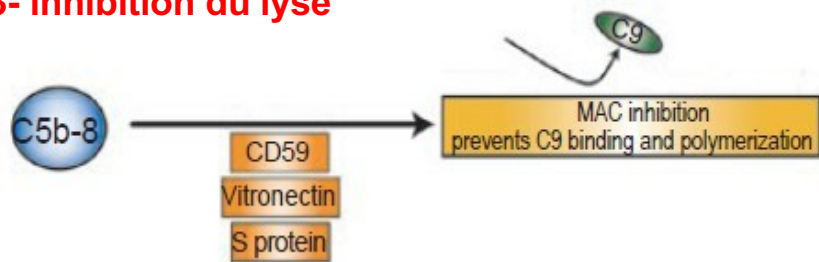
1- Activité cofacteur du Facteur I



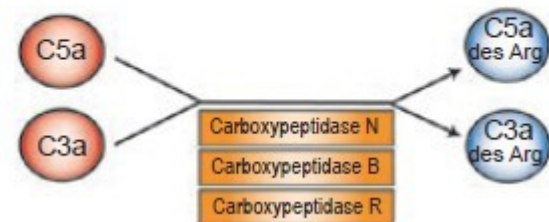
2- Decay accelerating activity des C3 convertases



3- inhibition du lyse



4- Clivage des anaphylatoxines



Fonctions biologiques

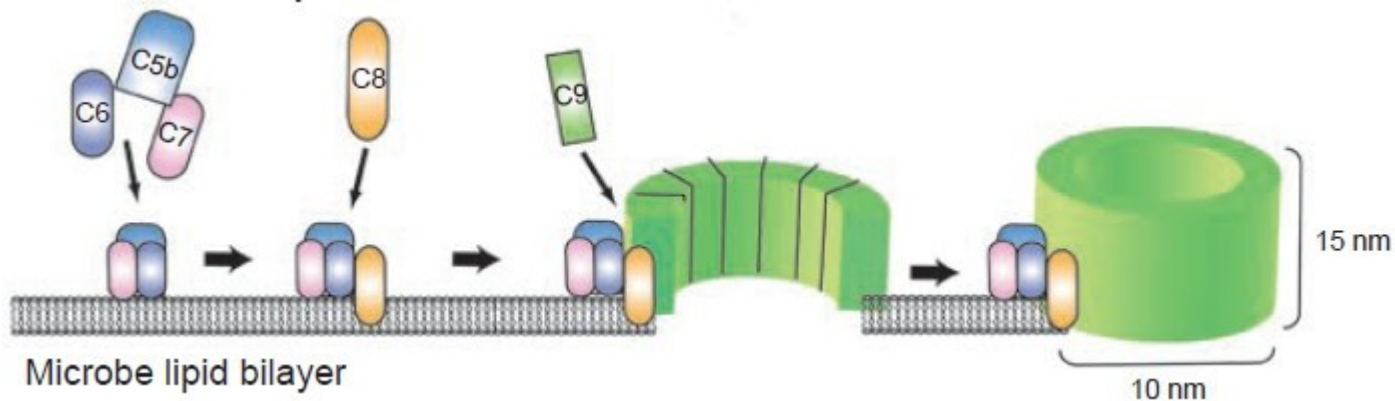
1- Lalyse membranaire : le MAC

- Par activation du MAC le C' entraîne directement la **lyse osmotique** des cellules après création de pores membranaires.
- Certaines cellules tumorales sont résistantes à la lyse par le MAC, et certaines bactéries n'y sont sensibles qu'en présence de cofacteurs, tels que le lysozyme.
- Sensibilité différente d'une cellule à une autre

NB: Le MAC non lytique

Les concentrations <<non-lytiques>> de C5b-9 favorisent l'augmentation de la réponse inflammatoire en activant la cascade d'activation intracellulaire:

→ l'insertion des iMAC dans la membrane cellulaire produit une mobilisation et un influx de calcium à l'intérieur de la cellule cible.



Pore membranaire formé par le MAC

Fonctions biologiques

2- La réaction inflammatoire (les anaphylatoxines)

C5a 100 fois plus actif que C3a, qui à son tour est 100 fois plus actif que C4a

propriétés biologiques communes des fragments C3a et C5a:

- la contraction des muscles lisses,
- la libération d'histamine,
- l'augmentation de la perméabilité vasculaire,
- l'accroissement de l'adhérence aux endothéliums des leucocytes,
- l'agrégation de ces cellules et des plaquettes.

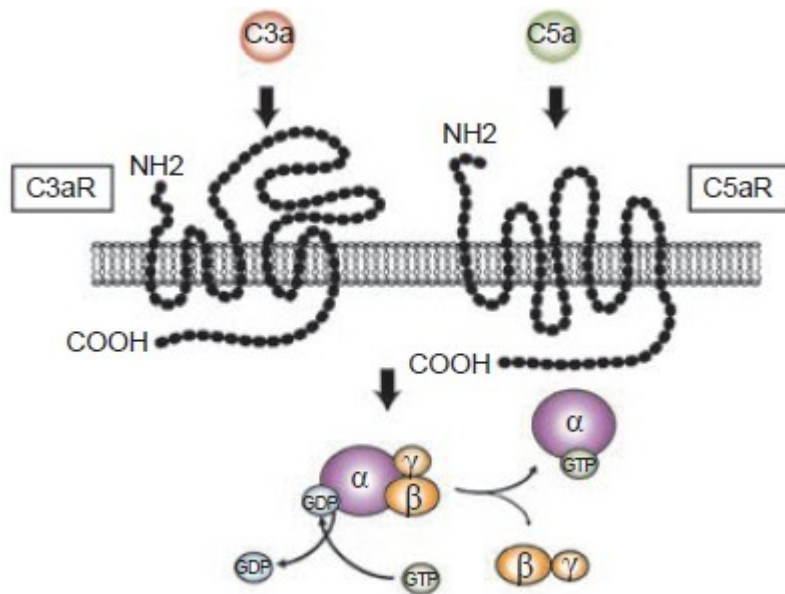
La C5a seule est douée de puissantes propriétés chimiotactiques pour les leucocytes, les attirant au niveau du foyer inflammatoire (*C5a des Arg qui reste chimiotactique*)

Les anaphylatoxines ont de plus un rôle **immunorégulateur** :

- **C3a déprime** l'immunité tandis que
- C5a l'augmente.

Fonctions biologiques

2- La réaction inflammatoire (les anaphylatoxines) (2)



 Macrophage	→ Chemotaxis cytokine production phagocytosis
 Neutrophil	→ Chemotaxis oxidative burst phagocytosis degranulation
 Basophil	→ Degranulation
 Eosinophil	→ Degranulation chemotaxis
 Mast cell	→ Degranulation chemotaxis

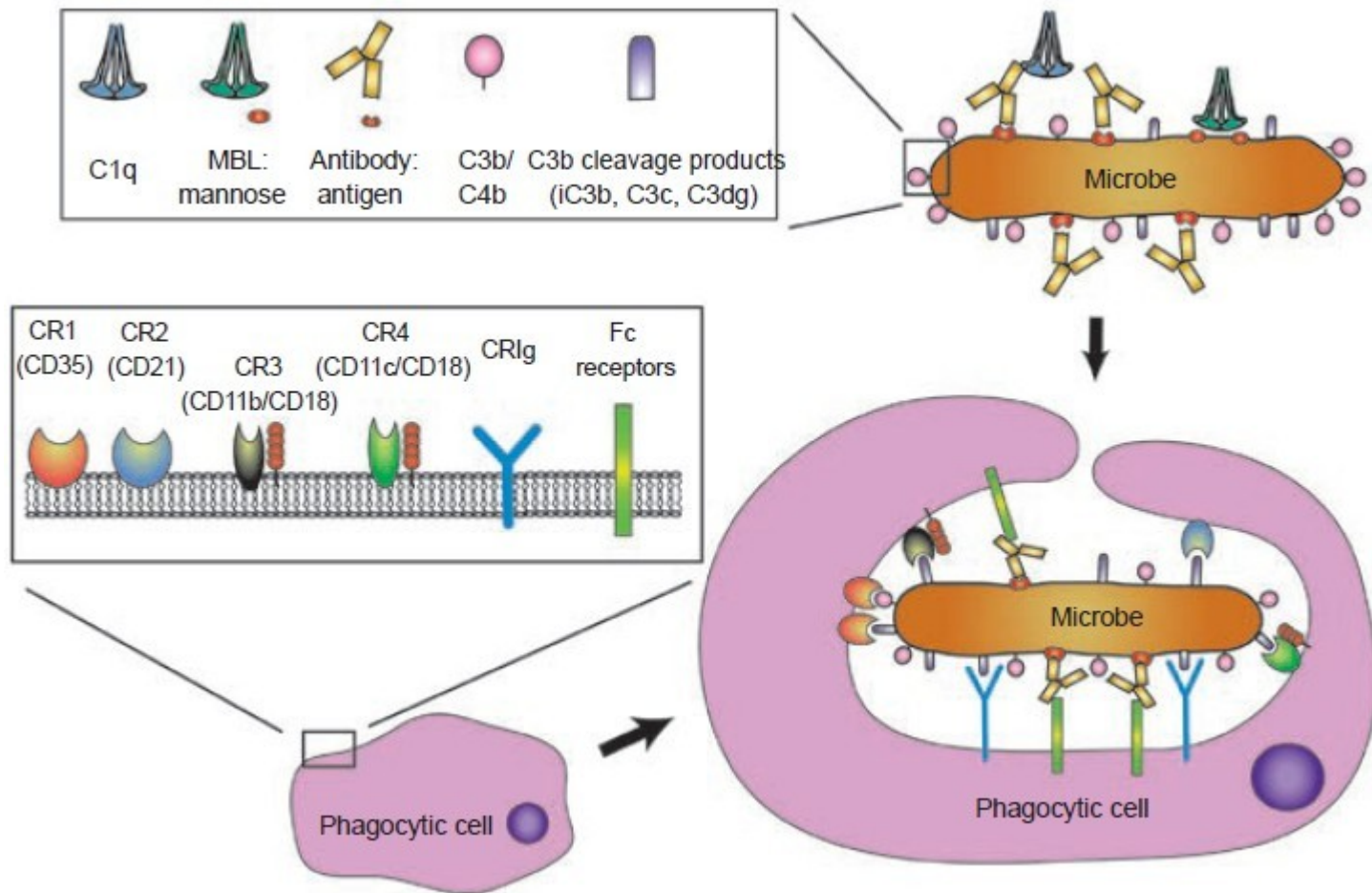
Fonctions biologiques

3 L'opsonisation et la phagocytose (C3b>>C4b)

- C3b et C4b, permettent de capturer les antigènes, les complexes immuns et organismes pathogènes en les incluant dans une petite partie de la membrane plasmique qui s'invagine puis se referme sur elle même pour former une vésicule intracellulaire contenant le matériel ingéré
- Par la suite, les cellules phagocytaires et certaines autres cellules exprimant des récepteurs du complément (CR1 et CR3 surtout) se lient aux opsonines et favorisent l'élimination de ces agents pathogènes.

Fonctions biologiques

3- L'opsonisation et la phagocytose (C3b>>C4b)suite



Fonctions biologiques

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.

Ce processus entraîne une perte progressive des associations Ag-Ac-C3b fixées à CR1 (des hématies) au bénéfice d'associations engageant les phagocytes par CR3:

- Cellules de Küpffer,
- Macrophages spléniques

➤ La solubilisation et l'élimination efficace des complexes immuns peuvent parfois être lentement estompées ou même inhibées par certains facteurs:

→ la quantité de CR1 présente à la surface des érythrocytes diminue souvent par cause d'un déficit en complément (LED, anémie hémolytique et autres).

Fonctions biologiques

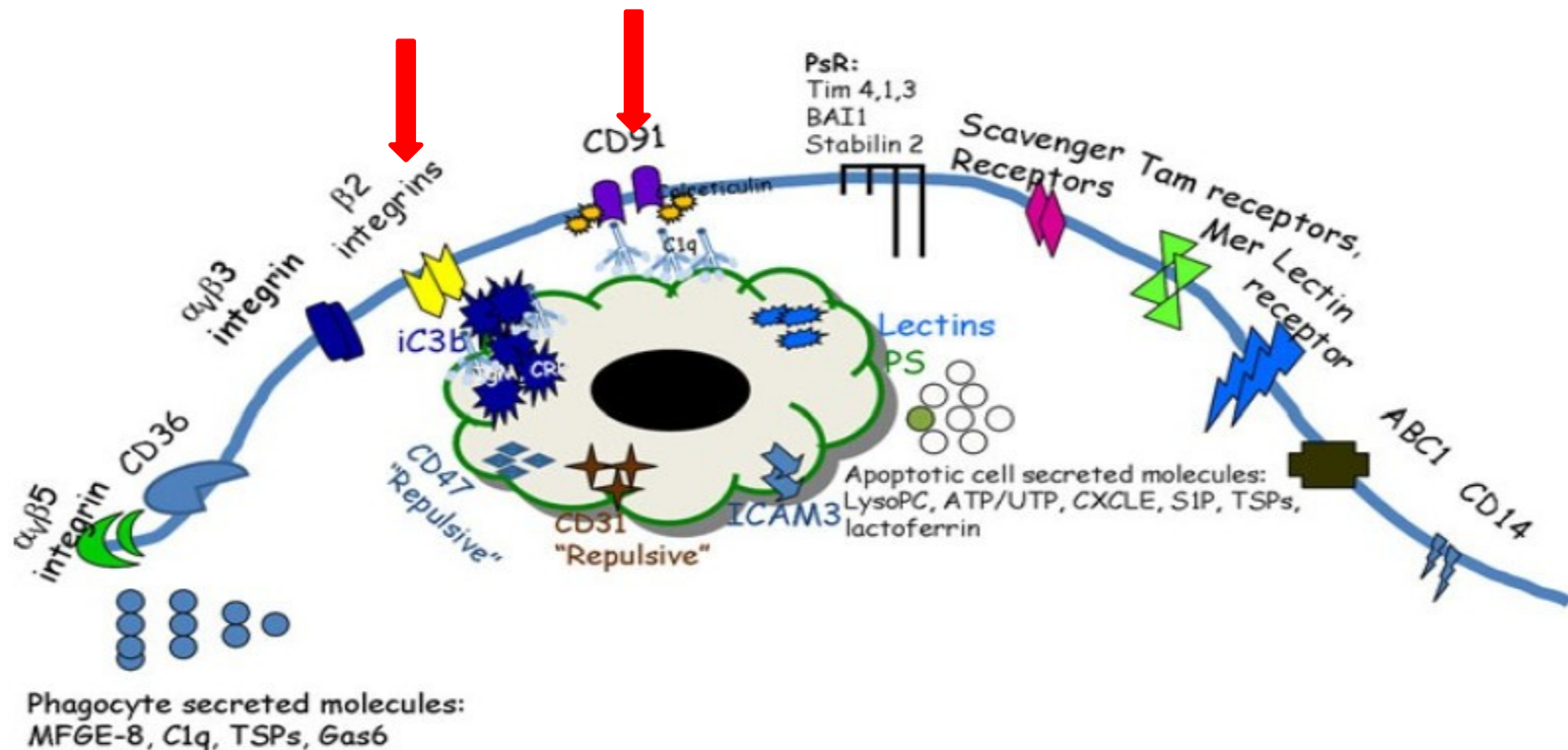
5- Elimination de corps apoptotiques

Plusieurs constatations mettent en évidence le fait que 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 :

- les cellules apoptotiques activent la voie classique du complément par une liaison directe avec le C1q (*Immunology*, 2001. 102(3): p. 359-64)
- les cellules endothéliales endommagées par des agents oxydants activent directement le système du complément. (*Am J Physiol*, 1999. 276(2 Pt 1): 450-8)
- Une étude effectuée dans un contexte de LED, avait démontré que le C1q pouvait interagir directement et spécifiquement avec la surface des fragments apoptotiques issus de l'apoptose des kératinocytes humains (*J Immunol*, 2008. 180(4): p. 2329)
- La même étude démontre que la Phosphatidylsérine du feuillet interne serait l'un des ligands du C1q sur les cellules apoptotiques, et que cette interaction se ferait très tôt dans le processus d'apoptose

Fonctions biologiques

- C1q se lie via sa région globulaire aux cellules apoptotiques et peut initier, ensemble avec la CRP et l'IgM:
- la génération de la C3 convertase et iC3b, qui devraient se lier via $\beta 2$ intégrines.
- Alternativement, la cellule doit se lier directement à la calreticulin et CD91 sur la membrane des phagocytes avec d'autres récepteurs



Molécules et récepteurs impliqués dans la clearance des corps apoptotiques

Fonctions biologiques

7 Rôle dans l'immunité adaptative

A) 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

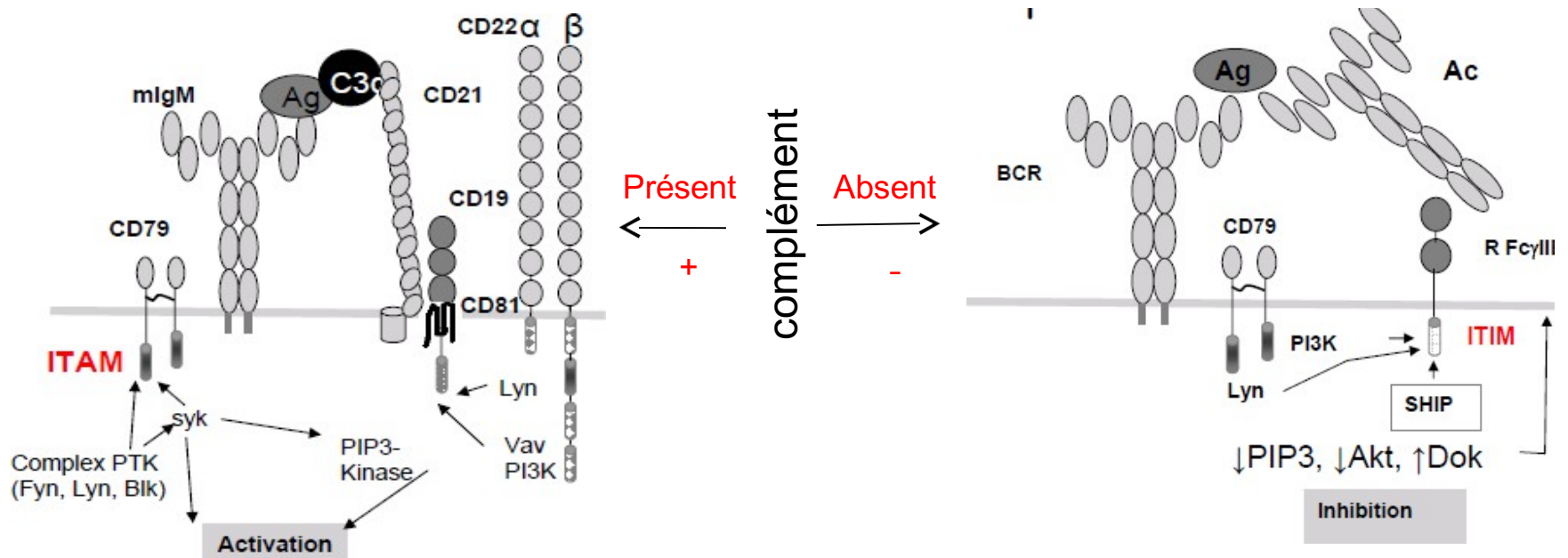
➤ promeut la survie des lymphocytes B mémoires

➤ Influence l'induction de la tolérance

Fonctions biologiques

L'activation du complément, C3d (sur surface microbienne) se fixe au CD21 sur B
→ Transduction d'un signal d'activation par la molécule CD19 à laquelle il est associé.

→ L'inter-connection BCR (IgM) / Corécepteur des cellules B (CD21, CD81 (TAPA-1) et Leu13) BCR → la phosphorylation des tyrosines de CD19 et ensuite la liaison de la phosphatidylinositol3kinase (PI3-K) → **activation de la cellule B**

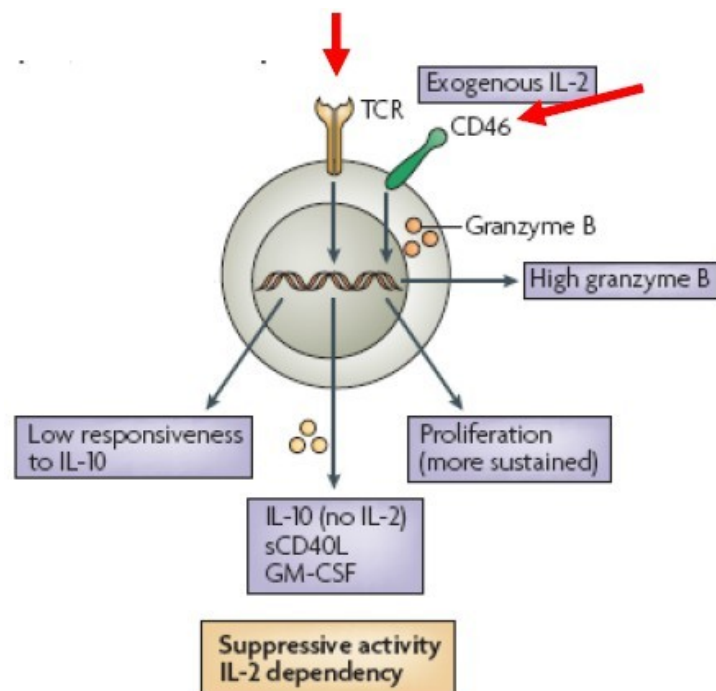


Fonctions biologiques

B) Les lymphocytes T:

- Dans plusieurs modèles d'affection, et plus particulièrement les infections virales
→ contribution du système du complément dans la réponse immune CD4 et CD8
- Plusieurs composants ont été incriminés dans cette action (C3, le DAF, MCP ou CD46)
- Kemper et al. ont montré que la costimulation d'un lymphocyte naif via son TCR et le CD46 en présence de l'IL-2 exogène → Tr1

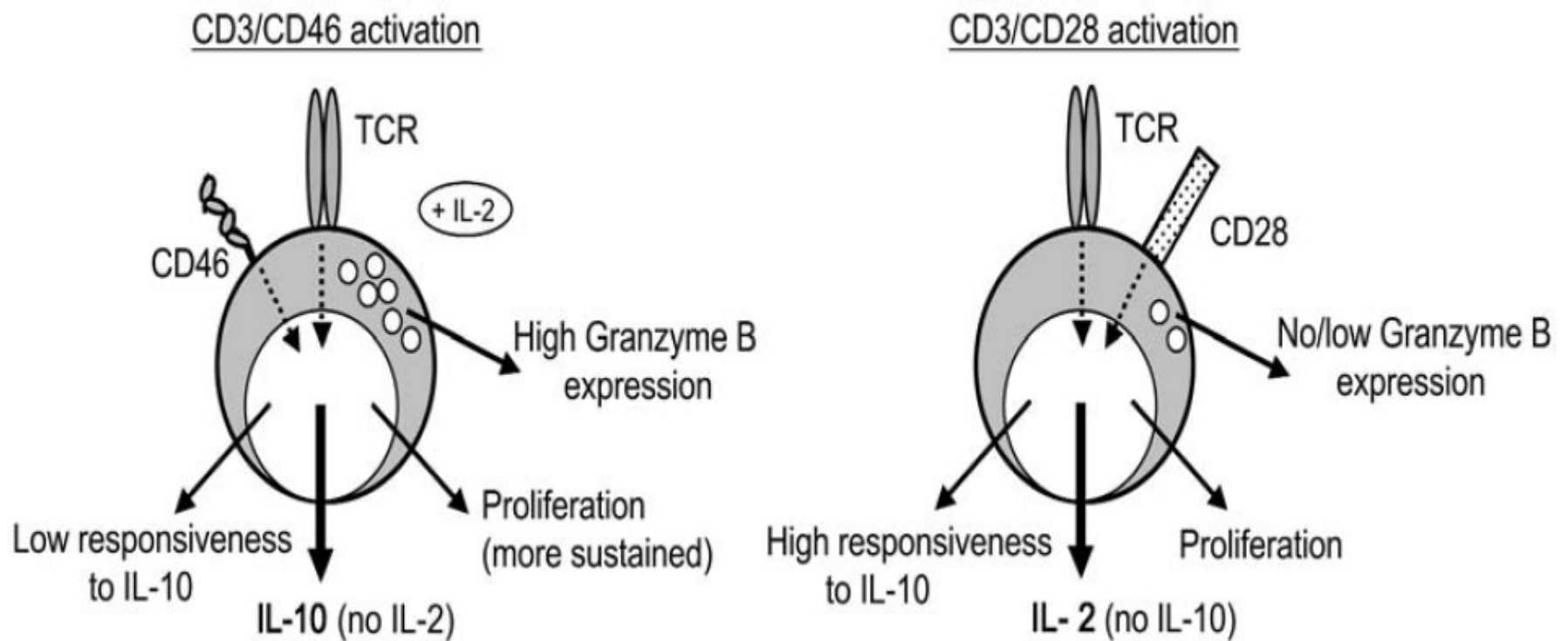
Implication du récepteur CD46 dans
l'induction de lymphocytes Treg



Nature, 2003, 421: 388-92

Fonctions biologiques

B) Les lymphocytes T: (2)

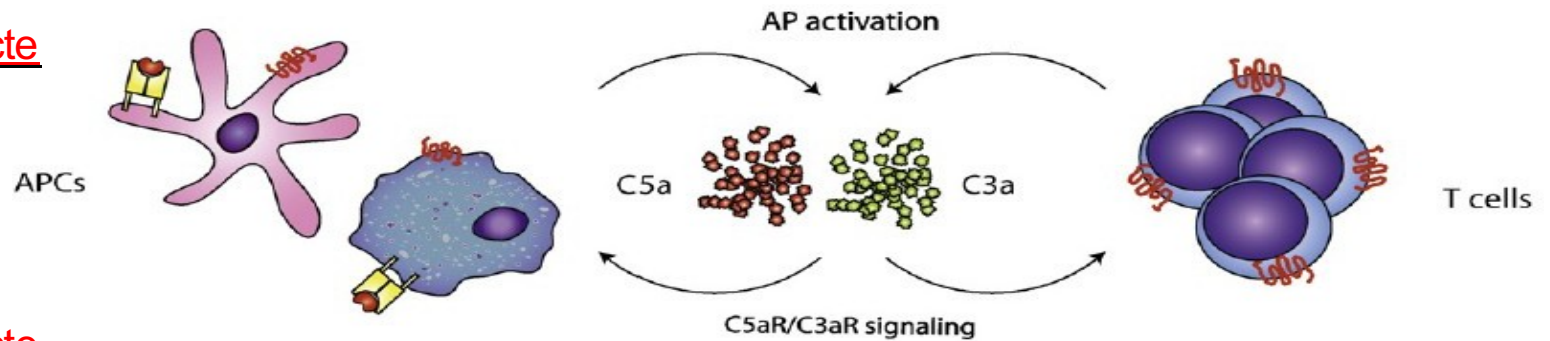


**Comparison de la stimulation CD3/CD46- et CD3/CD28-
des cellules T CD4+naïves humaines**

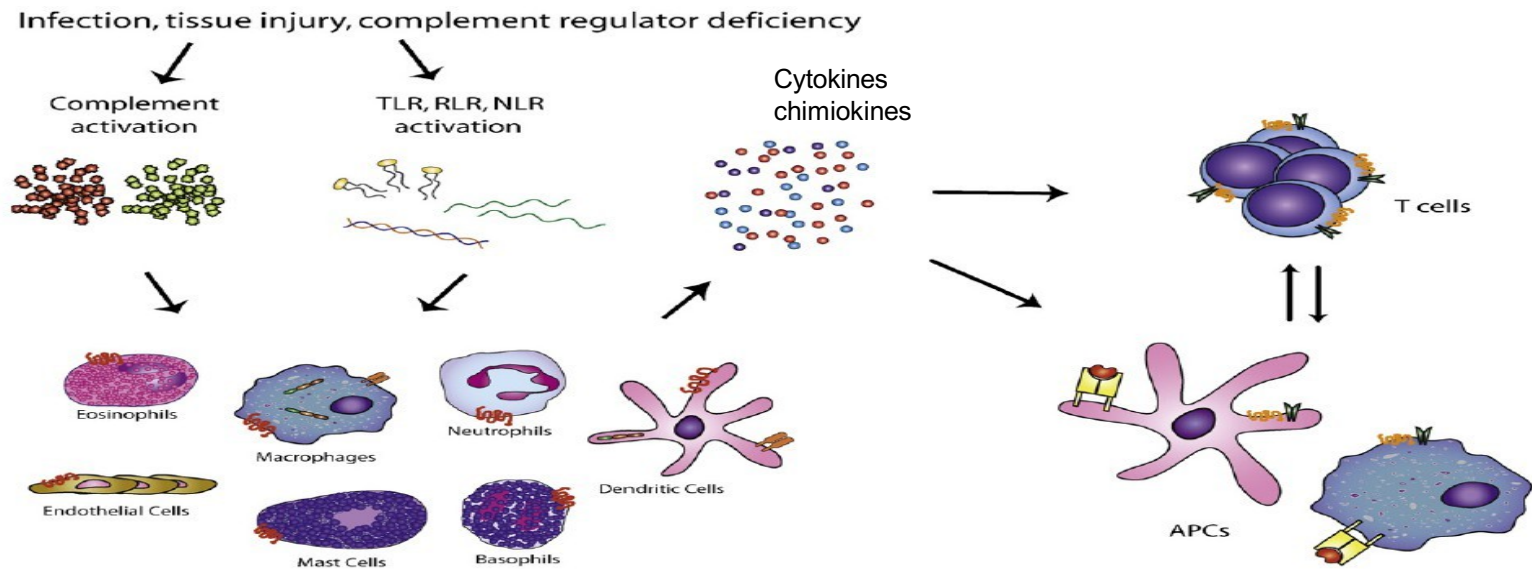
Fonctions biologiques

La majorité des études récentes semblent impliquer beaucoup plus les anaphylatoxines que les autres composants. **Le C5a** agit soit d'une façon directe ou indirecte:

Action directe



Action indirecte



Complément et lymphocyte T

Mécanismes d'échappement

Les pathogènes ont développé une multitude de mécanismes pour échapper à l'action du Complément. Parmi lesquels on peut citer:

1- les mécanismes qui interfèrent avec l'action des convertases de C3:

- L'expression par les virus de gènes codant semblables à ceux codant les régulateurs CR1, DAF et MCP (capture ancienne de ces gènes par les virus?)
- ❖ Exemple: HVS (virus d'herpes saimiri) contient un gène codant un homologue de CD59
→ bloque la formation du MAC
- ❖ Plusieurs bactéries expriment aussi des protéines de surface qui peuvent bloquer la formation de ce complexe:
 - 1 TraT chez *salmonella*
 - 2 Ail chez *Yersinia enterocolitica*
 - 3 SIC chez *streptococcus pyogènes*
- ❖ le shistosome, possède une protéine membranaire proche du CD59 humain, qui lui permet de prévenir l'assemblage du MAC, et capable en outre d'adsorber le DAF humain à sa surface, et ainsi de prévenir la formation de C3-convertase

Mécanismes d'échappement

2- L'opportunisme est courant dans le monde bactérien:

De nombreuses bactéries ont développé les moyens de capturer les régulateurs solubles du complément de l'hôte et de les concentrer à leur surface pour y limiter l'action du Complément:

- 1 - le VIH capture le *facteur H* au moyen de sa glycoprotéine *gp41*
- 2- certains virus à enveloppe incorporent des régulateurs du complément de la membrane de l'hôte dans leur propre membrane quand ils sont libérés par bourgeonnement

- Certaines *mycobactéries* sont capables de fixer sur leurs parois, résistantes à l'attaque du MAC, du *C2a*: elles peuvent alors cliver le *C3*. Le *C3b* déposé leur sert alors de sésame pour envahir les phagocytes via le *CR1*.

Mécanismes d'échappement

3 Détournement de la machinerie du complément au profit des pathogène

Quelques pathogènes qui utilisent un récepteur du complément comme porte d'entrée:

- 1- EBV → CR2: porte d'entrée dans le LB
- 2 Le virus de la rougeole → MCP
- 3 E.coli → DAF

Streptocoques du groupe A:

Echappement à l'action du complément par deux mécanismes:

- 1/ par liaison du facteur H sur la bactérie opsonisée et augmentation du catabolisme de C3b
- 2/ par synthèse de peptidases qui inhibent les effets inflammatoires de l'anaphylatoxine C5a

Complément et pathologies

Les techniques d'exploration du système du complément peuvent être réparties comme suit:

1. **Dosages antigéniques**: sur sérum ou plasma

- Néphélométrie
- Immunodiffusion radiale (Mancini)
- Elisa

2. **Dosages fonctionnels** : plasma frais ou conservé à -80°C explorant soit une voie globale ou un composant donné du complément

A) Techniques d'exploration d'une voie de ce système

❖ Techniques hémolytiques:

- CH50 pour la voie classique (explore la fonctionnalité globale de C1 à C9)/
GRM + Hémolysine (AC de lapin anti-GRM) + plasma : DO de la lyse
- AP50 (alternative pathway 50%)
GRL + Plasma : DO de la lyse
- MBL hémolytique : Standardisation difficile

Complément et pathologies

❖ Techniques non hémolytiques (enzymatiques principalement)
sensibilisation des plaques par un activateur de la voie concernée:

- IgM pour la voie classique
- LPS pour la voie alterne
- le mannan pour la voie des lectines

A) Techniques d'exploration de la fonctionnalité d'une seule fraction du complément

❖ Hémolytique:

Plasma de patient + plasma déficitaire en une fraction (fraction connue)

Si absence de restauration de l'activité hémolytique du plasma de patient :
diagnostic positif (le patient présente le même déficit que le plasma déficitaire en fraction connue) est rétabli

❖ Non hémolytique: colorimétrique pour le cas de déficit en C1 inhibiteur

Il analyse l'activité résiduelle de C1 en présence d'un plasma de malade;

Si activité résiduelle élevée → Déficit fonctionnel en C1 inhibiteur

Complément et pathologies

Points importantes avant l'interprétation des profils du complément

1. La plupart des composants sont synthétisés au niveau hépatique (C1q surtout mono/macro, le fD: adipocyte): syndromes d'insuffisance hépatocellulaire!! (↓↓)
2. Les principales fractions de ce système font partie des Protéines aigues de l'inflammation (↑↑)
3. Mode de transmission autosomique récessif pour la majorité des composants
(C1Inh: dominant, Properdine : lié au X)
4. Les déficits héréditaires en fractions du complément sont rares
5. Activation du complément = consommation = hypocomplémentémie
- 6- Les hypocomplémentémies sont souvent d'étiologie acquise

Complément et pathologies

Notes très importantes avant l'interprétation (suite)

- 7- Les déficits homozygotes en MBL sont fréquents et souvent asymptomatiques après 7 ans
8. Les déficits hétérozygotes en C4 (C4A et/ou C4B) sont très fréquents (40% de la population caucasique)
9. L'enquête familiale négative n'exclut pas un déficit génétique: forme « *de novo* »
10. Absence d'anomalie génétique: chercher les formes acquises
11. L'exploration passe toujours par le dosage de la triade: CH50, C3 et C4
12. Renseignements cliniques obligatoires: le même profil peut correspondre à 2 pathologies différentes: Infection *N. Meningitidis* (MAC et properdine), MAI (les premiers composants de la voie classique)

Complément et pathologies

Exemples de profils (Partie détaillée en Pratique)

1^{er} exemple

CH50 NI C3 NI C4 NI: - Sans anomalie,
- Déficit en MBL
- Déficit en Properdine
- Déficit en facteur D

2^{ème} exemple

CH50 ↓ C3 NI C4 ↓ : - Cryoglobulinémie
- Déficit hétérozygote en C4
- Activation modérée de la voie classique
- Activation modérée de la voie des lectines
- Angioedème héréditaire ou acquis par déficit en C1Inh

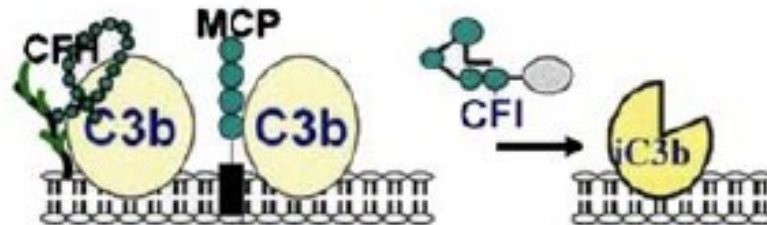
Complément et pathologies

Modèle lésionnel proposé dans le SHUa

1- Amplification par les Microbes

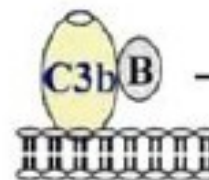
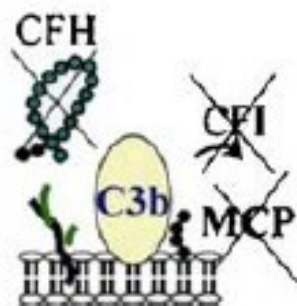


2- Inactivation par la surface des cellules de l'hôte



3- Modèle du SHUa: Lésions engendrées par le système du complément

- Déficit en :
- Facteur H ou en
- MCP ou en
- Facteur I



C3a
C5a
C5b9

Eculizumab:
Acm anti-C5

Complément et pathologies

Variations des composants du complément dans le SHUa

- Déficit en facteur H : Diminution de C3 dans 50%des cas (pronostic mauvais)
- Déficit en MCP : Taux de C3 normal (pronostic relativement bon)
- Déficit en facteur I : Diminution de C3 dans 40%des cas
- Déficit en C3 : Diminution de C3 (pronostic mauvais)
- Auto-AC anti-H : C3 bas, facteur H antigénique normal: perte acquise de la fonction H

En effet, **12% seulement des SHU atypique** ont un taux de **C3 bas**

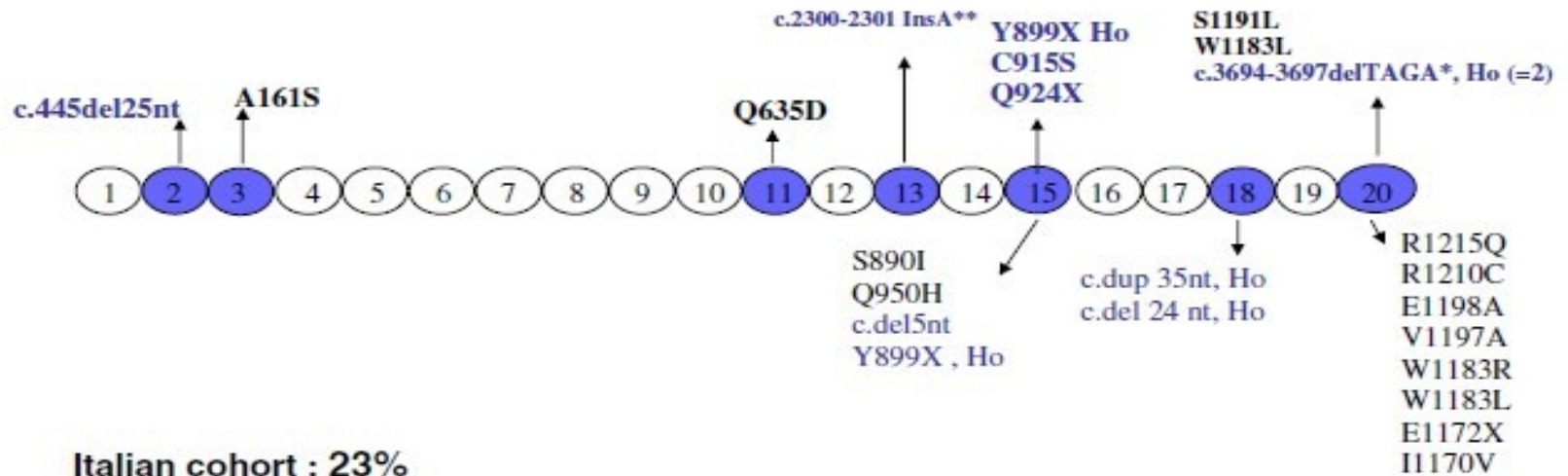
Pour les déficits en H : → 21% : déficit antigénique

→ Le reste correspond à un déficit fonctionnel

Complément et pathologies

Diagnostic du SHUa = Biologie moléculaire

French cohort : 24%



Italian cohort : 23%

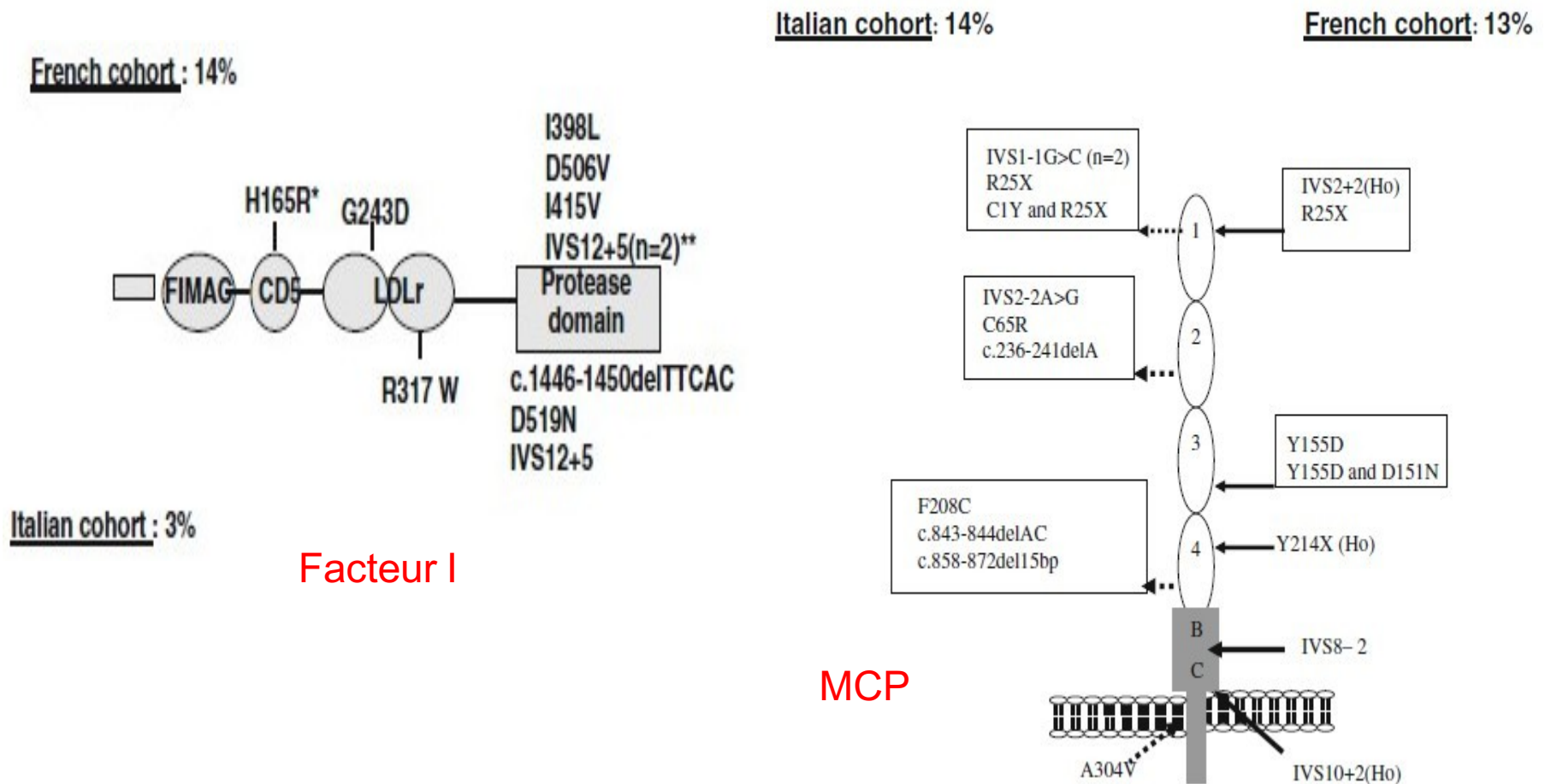
*or c.3693-3696delATAG, Ho

** this patient also has CFI mutation H165R

Localisations de différentes mutations touchant le FH

dans la série Française et Italienne

Complément et pathologies



Localisations de différentes mutations touchant le F I et le MCP dans la série Française et Italienne