

Le système du Complément

Plan :

I Les voies d'activation

- 1) Voie classique
- 2) Voie lectine
- 3) Voie alterne
- 4) Voie finale commune
- 5) Inactivation du C3b

II Pathologie par déficit en protéines du complément

- 1) Déficiences de la voie classique : maladies auto-immunes
- 2) Déficiences de la voie alterne : pathologies rénales
- 3) Déficiences de la voie finale commune et en properdine : méningites à méningocoque
- 4) Déficit en C1 inhibiteur : angio-œdèmes secondaires
- 5) Déficit en CD55 et CD59 : Hémoglobinurie paroxystique nocturne

Ac : anticorps

Ag : antigène

MBL : Manan Binding Lectin

MASP : Manan Associated Serine Protein

RI : réponse immunitaire

Introduction

Le système du complément a été découvert au début du 20^e siècle, comme une substance sérique thermolabile qui « complétait » l'action des anticorps.

Il fait partie de l'**immunité non spécifique, immédiate**, mais participe aussi à la **réponse adaptative** via la formation de complexes enzymatiques et la synthèse de protéines biologiquement actives.

Les protéines du complément circulent dans le plasma sous forme inactive ; en présence d'une **substance activatrice**, activation d'une cascade de clivage aboutissant à l'activation des protéines du complément. Importance aussi des **protéines régulatrices**.

Il y a en tout une trentaine de protéines : plasmatiques +++ et membranaires.

Rôles du complément :+++

- 1^{er} mécanisme de défense contre l'infection, par 3 outils :
 - **Lyse directe** des agents infectieux par formation du complexe d'attaque membranaire (CAM = les composants C5 à C9) à activité cytolytique (il fait un « trou » dans la membrane de la cellule cible)

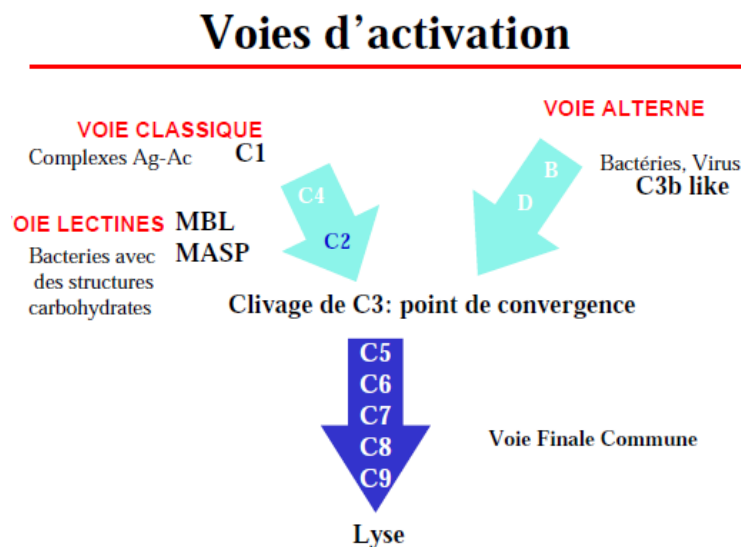
- **Opsonisation** : le système activé recouvre la surface cellulaire d'un nombre très important de molécules, ce qui favorise la phagocytose.
- **Activation cellulaire notamment réaction inflammatoire** : production de nombreux fragments de clivage au cours des premières étapes de l'activation du complément, notamment les anaphylatoxines C3a et C5a
- Transport et élimination des complexes Ag-Ac (RI spécifique), et maintien en solution, pour éviter leur précipitation dans les tissus (notamment rénal)
- Modulation de la réponse immunitaire spécifique : interface en RI innée et acquise

I Les voies d'activation

Rôle de reconnaissance : C1 / MBL, MASP / C3b like, avec une spécificité.

Puis cascade d'activation, commune entre les voies classique et alterne

Convergence vers le clivage de C3, puis la voie finale commune qui aboutit à la lyse de la cellule.



1) Voie classique

La 1ere découverte.

Composée de :

- Protéines constitutives :
 - C1 : complexe macromoléculaire composé de C1q, dimère de C1r et dimère de C1s :
 - C1q : reconnaissance des complexes Ag-Ac
 - C1r et C1s : activité enzymatique
 - C4 et C2 : cascade d'activation
- Protéines régulatrices spécifiques :
 - C1 inhibiteur
 - C4bp : C4 binding protein
 - Facteur I : C3b inactivateur

Aboutit à la formation de la **C3 convertase classique**, capable de **cliver C3 (protéine centrale)**.

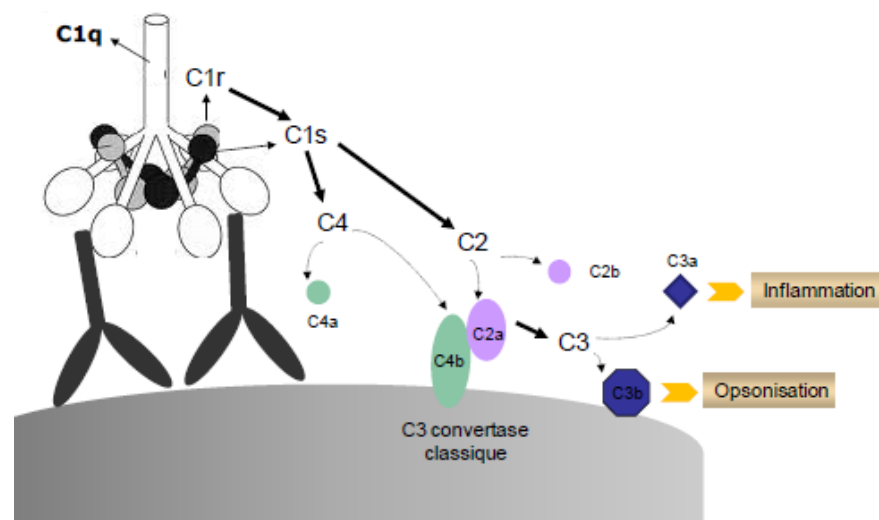
Activateurs de la voie classique :

- Fc des immunoglobulines complexées à un Ac : sauf les IgG4 (peut être utile en thérapeutique utilisant des Ac monoclonaux lorsqu'on ne veut pas activer le complément)
- Activateurs non immuns, lorsque présents en grande concentration : LPS (bactéries Gram -), virus ARN, membranes mitochondriales, acides nucléiques, CRP...

Voie d'activation :

- C1q à 6 têtes globulaires se lie à l'activateur, ce qui provoque un changement de conformation de C1 et l'activation de C1r qui lui active C1s.
- C1s clive C4 en C4a, éliminé en phase fluide (relargué dans le plasma) et C4b qui se fixe sur la membrane cible à proximité du site d'activation.
- C4b s'associe à C2, ce qui lui permet d'être clivé par C1s en C2b et C2a qui forme avec C4b le **complexe C4b2a qui n'est autre que la C3 convertase classique**.
- C2a porte l'activité enzymatique et clive C3 en
 - C3b qui se lie de façon covalente sur la surface → **opsonisation**
 - C3a relargué en phase fluide → **inflammation**

Activation de la voie classique



Régulation de l'activation de C1:

C1 inhibiteur :

- spécifique de C1r et C1s, également inhibiteur de sérines protéases (coagulation) et impliqué dans la genèse des quinines.
- C'est une protéine plasmatique synthétisée par le foie.

Rôles :

- association à C1 pour le stabiliser en position non activée
- élimination de C1 activé

→ En l'absence de C1 inhibiteur, C1 est activé en permanence donc C4 et C2 aussi mais cela se passe en phase fluide (pas de membrane activatrice) donc pas de formation de C3 convertase classique et pas de formation de C3.

2) Voie des lectines

Composée de :

- MBL : analogie avec C1q : reconnaissance des structures carbohydrates
- Associé à MASP 1 et MASP 2 : analogie avec C1r et C1s
- C4 et C2

Aboutit à la formation de la C3 convertase classique C4b2a.

Régulation : **C4bp**

Régule la C3 convertase classique, donc régulation commune aux 2 premières voies.

Rôle aussi de transporteur de la protéine S de la coagulation.

Protéine plasmatique polymérique avec plusieurs isoformes.

Rôle : **cofacteur du facteur I** : s'associe à C4b fixé à une surface et le présente au facteur I (C3b inactivateur) présent sous forme active dans le plasma, qui clive C4b en C4c, relargué en phase fluide et C4d qui se fixe à la surface. Cela empêche la formation de la C3 convertase classique et accélère sa dissociation.

C4d est un marqueur en clinique du rejet humoral (production d'Ac) par opposition au rejet cellulaire, à la biopsie.

3) Voie alterne

C'est un mécanisme de surveillance, qui existe en permanence à bas bruit et aboutit à la formation de la C3 convertase alterne.

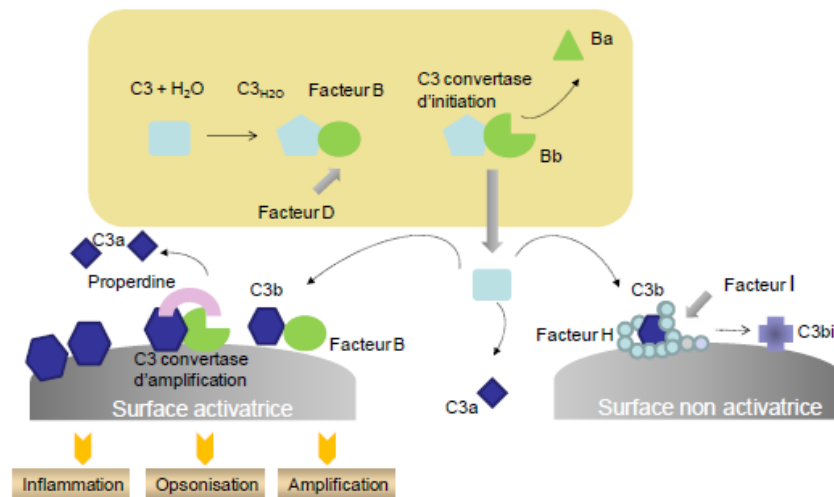
- C3 plasmatique peut s'hydrolyser, devenant C3H₂O qui se lie au facteur B (demi-vie courte)
- Le facteur D clive le complexe qui devient C3H₂OBb et Ba est libéré en phase fluide
- C3H₂OBb est la C3 convertase d'initiation et clive une nouvelle molécule de C3 → système d'amplification
- 2 possibilités
 - Surface bactérienne/virale dite activatrice : C3 clivé en C3b et C3a, C3b se fixe de manière covalente à la surface, se lie à un nouveau facteur B et forme une nouvelle C3 convertase alterne. Celle-ci va être stabilisée par une molécule de properdine, qui évite sa dissociation (augmente sa 1/2 vie) et protège le C3b du facteur I → la surface se retrouve très rapidement recouverte de molécules de C3b = **opsonisation + inflammation** car autant de C3a relargué.
 - Surface cellulaire humaine, riche en acide sialique : le facteur H se lie à C3b ; il empêche le facteur B de s'y lier (compétition), dissocie la C3 convertase alterne et est un cofacteur du facteur I qui clive C3b en C3bi.

La properdine est active sous forme polymérique ; la forme tétramérique est 10 fois plus active que la forme dimérique ; important en cas de déficit.

Activateurs :

- Structures polysaccharidiques de bactéries, virus, cellules transformées dont la composition chimique favorise l'assemblage de C3b, facteur B au détriment de C3b, facteur H.
- Elle est donc activée en absence d'Ac, mais leur présence peut augmenter son niveau d'activation.
- Des molécules de C3b déposées par la voie classique peuvent augmenter le niveau d'activation de la voie alterne

Activation de la voie Alterne

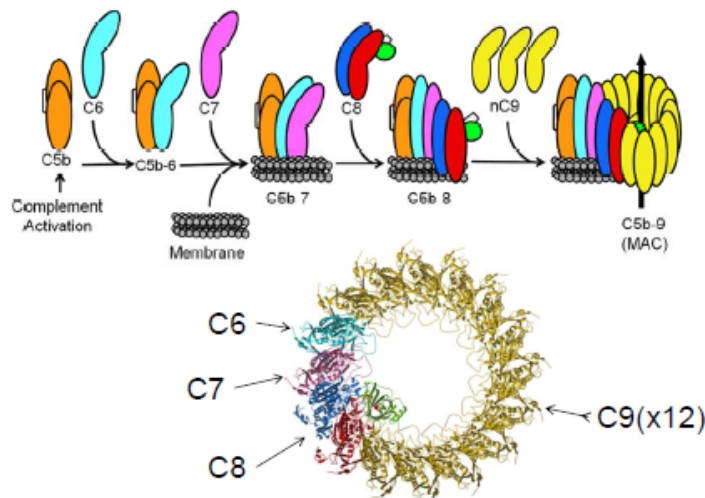


4) Voie finale commune : formation du complexe d'attaque membranaire

L'activation de la voie finale commune est la 2^e possibilité du C3b (s'il ne se lie pas au facteur B), qui permet la formation sur la surface bactérienne d'un canal transmembranaire d'où une lyse osmotique. Elle utilise toutes les molécules du complément de C5 à C9.

La C3 convertase devient C5 convertase en présence de beaucoup de C3b, et clive C5 en C5a (anaphylatoxine) et C5b qui forme un complexe stable C5b67 à la surface, puis avec C8 il est transmembranaire, et avec C9 polymérisé il forme un pore dans la membrane → **complexe lytique.**

Insertion du complexe terminal et lyse



Régulation :

- **DAE : Decay Accelerating Factor** aussi appelé **CD55** :

Protéine membranaire à ancre GPI de la lignée érythropoïétique, de l'épithélium et de l'endothélium

Régule les C3 et C5 convertases en les dissociant quand ils sont fixés sur une surface.

- **Vitronectine** ou **protéine S** :

Se lie à C5b7, C5b8 et C5b9 et prévient la formation du CAM

- **CD59** :

Protéine membranaire à ancre GPI des cellules sanguines, de l'épithélium et de l'endothélium.

Empêche la liaison du complexe C5b8 à la membrane donc la formation du CAM

C'est donc une protection intrinsèque contre l'activation du complément par les cellules autologues.

Ces voies d'activation permettent le 1^{er} rôle du complément : la défense contre les infections par lyse directe, opsonisation et induction de la réaction inflammatoire.

Le C3b a une 3^e possibilité de devenir qui permettra les 2 autres rôles du complément : l'élimination des complexes immuns et la modulation de la RI acquise.

5) Inactivation de C3b par le facteur I

C'est la 3^e possibilité du C3b. Fixé à la surface, il est présenté par plusieurs cofacteurs :

facteur H, CD46 (ou MCP), ou CR1, au facteur I qui le clive en 2 étapes :

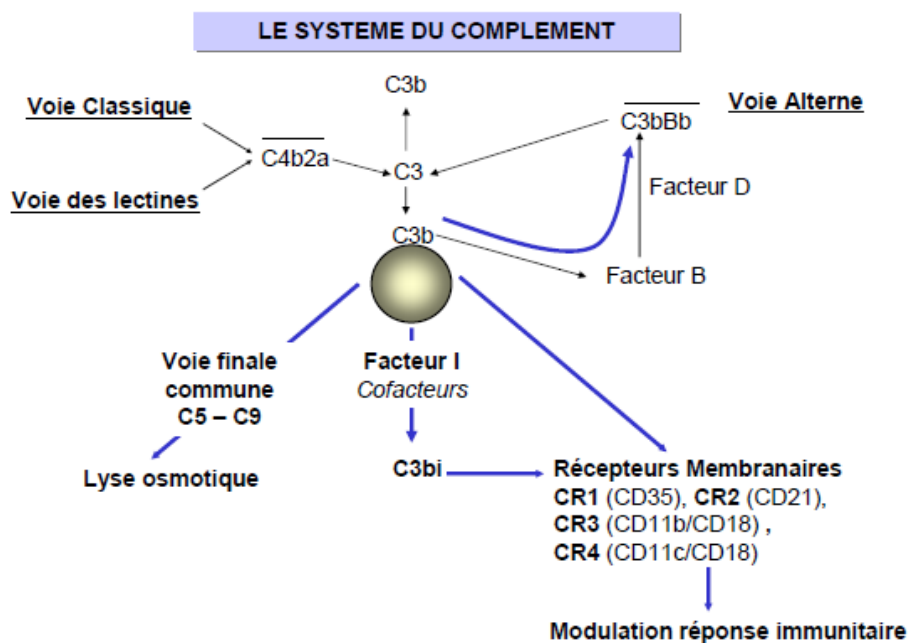
- Clivage de C3b en C3bi qui reste sur la surface et C3f
- Clivage de C3bi en C3dg qui reste sur la surface et C3c
- C3dg sera clivé par des protéases membranaires en C3d, stigmate d'inactivation sur la membrane

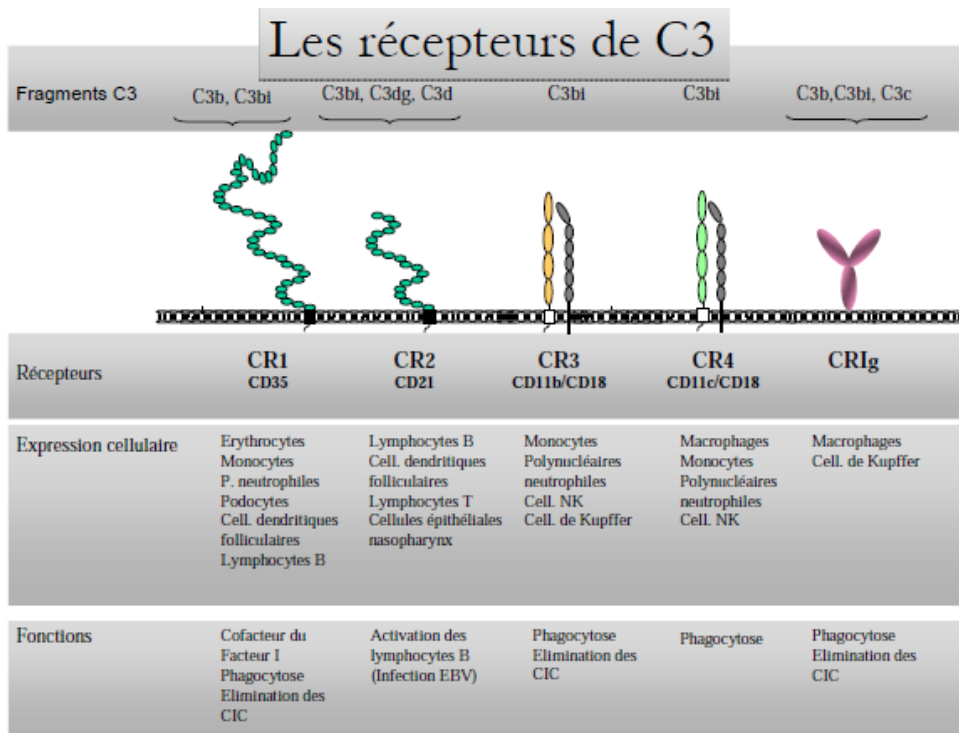
Le facteur H n'est cofacteur que pour la première étape.

Le MCP régule les voies classiques et alternes car il présente C3b et C4b au facteur I. c'est une protéine membranaire présente sur toutes les cellules sauf les globules rouges.

Tous les fragments de clivage vont se fixer sur **4 récepteurs membranaires** du complément : CR1 (CD35 selon la dénomination en cluster de différenciation), CR2 (CD21 présent sur les lymphocytes B rappelez vous), CR3 (CD11b/CD18) et CR4 (CD11c/CD18). Cela permet une **modulation de la RI spécifique** par de nombreux mécanismes détaillés ci-dessous : phagocytose, élimination des complexes immuns circulants ou activation des lymphocytes B pour CR3. (*retenir les fonctions de chaque récepteur je pense*). Les cellules de Kupffer sont des cellules macrophagiques du foie. CR1g est une cinquième molécule qui peut fixer C3b, C3bi, C3dg et participe à la phagocytose et l'élimination des complexes immuns circulants.

Élimination des complexes immuns : La C3 convertase classique est formée sur la surface bactérienne recouvert de complexes immuns, ce qui conduit à l'opsonisation par C3b. Les globules rouges ont beaucoup de **CR1** qui fixent C3b et prennent en charge les bactéries opsonisées. Le **facteur I** transforme C3b en C3bi dans le sang. Le GR arrive au niveau du foie où il est pris en charge par les cellules de Kupffer qui ont **CR3 et CR4** à leur surface qui fixent C3bi. Elles phagocytent alors les complexes Ag-Ac ; cela évite les dommages tissulaires par dépôt.

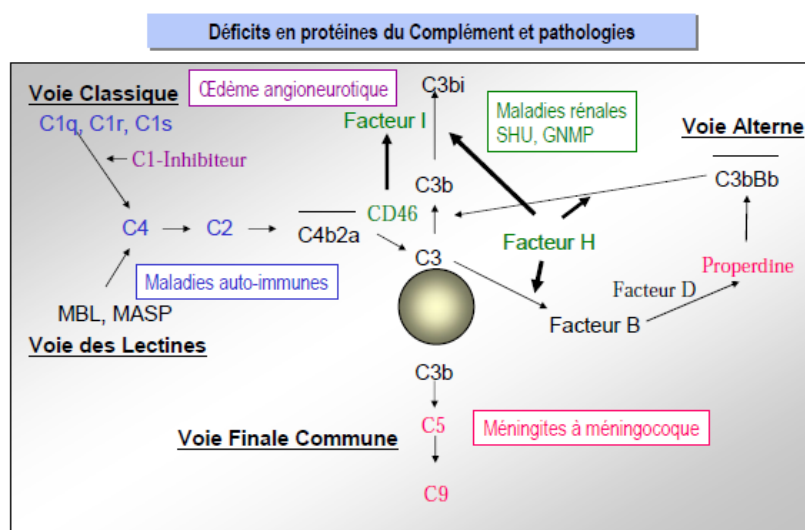




Inflammation :

- C3b : ses récepteurs CR1 et CR3 sont présents sur les polynucléaires neutrophiles qui vont être attirés et activés et relarguer localement des ions superoxyde, entraînant des lésions tissulaires locales.
- C3a et C5a, anaphylatoxines : leurs récepteurs C3aR et C5aR sont présents sur la plupart des cellules inflammatoires : polynucléaires, monocytes, macrophages, lymphocytes T et B activés. Ceux-ci sont recrutés par chimiotactisme et produisent des cytokine pro-inflammatoires (IL6, IL1 β ...) entraînant la réaction inflammatoire. Ils sont également présents sur les plaquettes et les cellules endothéliales, alors activées.
- C5b9 (CAM) : entraîne également l'activation des plaquettes et des cellules endothéliales, ainsi que l'apoptose des cellules nucléées.

Rôles du Complément



On pressent donc le possible rôle néfaste si la réaction est trop importante et dirigée contre les cellules autologues.

II Pathologies par déficit en protéines du complément

1) Déficits de la voie classique : maladies auto-immunes

Plus la protéine intervient de façon précoce dans la cascade, plus le risque associé est élevé. Principale maladie associée : LED, Lupus Erythémateux Disséminé, multifactoriel, multigénique, risque accru en cas de déficit en protéines du complément.

- **Souris invalidées en C1q :**
 - 50% développent des Ac anti-nucléaires comme dans le lupus
 - 25% développent une atteinte rénale : glomérulonéphrite, avec accumulation des corps apoptotiques dans les glomérules atteints, comme dans le lupusRisque de 90% en cas de déficit complet
- **Déficit en C2 :** le plus fréquent, mais risque de 10 à 30%
 - De type I ++ : diagnostic PCR, délétion de 28 pb induisant un codon stop, homozygote ou hétérozygote
 - De type II : déficit sélectif de la sécrétion de C2, non dépisté
- **Déficit en C4 et C1q :** rare (car un déficit complet implique l'invalidation des 4 gènes de C4 (2 C4A et 2 C4B), risque de 90% surtout pour les déficits homozygotes en C4A. Il y a une variation ethnique de l'expression de C4 : chez les caucasiens, la majorité exprime les 4 allèles, mais certains n'expriment que 3 ou 2 allèles → attention pour l'étude, populations pures !
Les mécanismes sont variés car C4 a un fort risque de recombinaison au cours de la méiose du fait de la proximité du locus avec le CMH.
- **Déficits en C1r et C1s :** exceptionnels, risque de 60%

Paradoxe complément/LED :

-Déficit en protéines précoces de la voie classique, à l'origine du lupus

-Le lupus engendre une activation du complément donc un syndrome de consommation par la voie classique → diminution des protéines du complément = déficit acquis. Cela aggrave le défaut de clairance des complexes Ag-Ac

+Déficit en CR1 des globules rouges

+Développement d'auto-Ac contre C1q, dirigés contre la queue collagen-like : syndrome de Mac Duffie (vascularite cutanée urticaire) et dans 30-50% des cas de LED, dans lequel il perpétue l'activation du complément et est surtout un marqueur d'atteinte rénale avec une forte valeur prédictive négative (si pas d'anti-C1q, pas d'atteinte rénale. Diagnostic par ELISA.

Donc face à une diminution des molécules du complément : est-ce un déficit ou une consommation ?

- **Déficit en MBL** (voie des lectines) : nombreux polymorphismes associés à une diminution de la production de MBL (donc population normale) avec fréquence

ethnique variable, qui ne jouent pas dans la prédisposition à la maladie mais dans sa sévérité.

Conclusion : complément et maladies auto-immunes :

-le complément protège des maladies auto-immunes :

- Elimination des complexes immuns et des cellules apoptotiques
- Inhibition de la précipitation
- Inhibition des complexes C3b par CR1 ou la phagocytose

-le complément aggrave les maladies auto-immunes :

- Contribution aux lésions tissulaires : afflux des cellules inflammatoires
- Libération d'anaphylatoxines
- Dépôts de C3b au niveau des tissus

Ex : *Néphrite lupique* : participe aux lésions rénales

Epidérmolyse bulleuse auto-immune : participe au décollement dermo-épidermique par le dépôt de C5b9

2) Déficits de la voie alterne : pathologies rénales (SHU, GNMP)

Sd hémolytique et urémique: insuffisance rénale aiguë avec anémie (hémolytique donc présence de schizocytes dans le sang) et thrombopénie jusqu'à réanimation. (C'est la maladie des concombres et des steaks hachés cet été).

Des anomalies de la voie alterne sont des facteurs de prédisposition à cette maladie, ainsi que des facteurs de récurrence (après une greffe par exemple)

- **Anomalies des protéines de régulation : déficits quantitatifs ou perte de fonction**
 - Facteur H : à l'origine de 1/3 des cas : quantitatif homo ou hétérozygote / qualitatif par substitution / molécule hybride par recombinaison méiotique avec les gènes CFHR qui empêche la liaison aux acides sialiques des surfaces
 - CD46 ou MCP: ubiquitaire, défaut d'expression ou anomalie de fixation à C3 pour l'inctiver
 - Facteur I : hétérozygotes, anomalies quantitatives
- **Anomalies de la C3 convertase alterne : mutations gain de fonction**
 - Facteur B : hyper affinité pour C3 donc pas de dissociation du complexe C3Bb d'où accumulation de C3b
 - C3 : échappement à la régulation par le facteur H par mutation des sites privilégiés.

- **Polymorphismes génétiques :**

- du facteur H, dans des sites précis : facteurs de susceptibilité additionnels à la maladie.

Ils sont aussi associés à la DMLA (Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age) , sur d'autres sites

- Des gènes CFHR : recombinaison avec CFH en dehors de la région codante provoquant le déficit homozygote de CFHR1/3 a une fréquence importante dans les SHU
- **Formes acquises** à part : développement d'auto-Ac anti facteur H, surtout chez des enfants (100 cas publiés) sans autres signes d'auto-immunité, souvent lié à un déficit en CFHR1/3

Glomérulonéphrite Membrano-Prolifératives (GNMP): maladie chronique: protéinurie puis hématurie, sd néphrotique jusqu'à l'insuffisance rénale terminale (greffe)

- **Auto-Ac anti C3 convertase** ou **C3 Nef** pour nephretic factor (86% des cas) : stabilise la C3 convertase alterne d'où clivage de C3 et accumulation de dépôts dans les reins. Présents dans le plasma de patients atteints de :
 - Glomérulonéphrite aiguë avec C3 bas, activité faible et transitoire dont il faut surveiller la disparition
 - Sd de Barraquer-Simons : lipodystrophie partielle pédiatrique
 - GNMP
- **Prédisposition génétique :**
 - Déficit homozygote en facteur H +++
 - Plus rares : anomalies de MCP, facteur I...

3) Déficits de la voie finale commune ou en properdine : méningites à méningocoque

Recherche d'un déficit indispensable si :

- Méningococque de sérotype rare (sauf si voyage récent à la Mecque)
- Age >5 ans
- ATCD personnels ou familiaux de méningites
- Méningite fulminante

→ Proposer une étude familiale, pour une éventuelle indication au vaccin polysaccharidique tétravalent

- **Déficit en composants terminaux :** C5 rare, C6 plus fréquent dans la population noire africaine, C7 et C9 plus fréquents dans la population japonaise, C8, avec atteintes de régions spécifiques
- **Déficit en properdine :** maladie liée à l'X (ne touche que les garçons) → méningite fulminante à Neisseria
Les dosages de C3 et C5 sont normaux donc le diagnostic se fait par dosage de properdine ou test fonctionnel
3 types : I : complet : aucune properdine détectée
II : partiel : moins de 10% de properdine
III : qualitatif : taux normal, seul le test fonctionnel est effondré (défaut de dimérisation)
- **Déficit en MBL :** susceptibilité accrue aux infections à méningocoques et susceptibilité et progression des infections virales par VIH, les virus des hépatites chroniques... Les variants de MBL sont d'ailleurs plus fréquemment retrouvés chez les sujets immunodéprimés présentant des infections bactériennes.

4) Déficit en C1 inhibiteur : angio-oedèmes secondaires

Œdèmes cutanés et muqueux (intestinal d'où appendicite, laryngé d'où possible mort par suffocation), gravité du pronostic spontané.

Deux étiologies :

- **Génétique :**
 - Rare
 - Transmission **autosomique dominante** : ATCD familiaux, existence de formes cliniquement latentes
 - Début <15 ans, variable (de plus en plus tôt au fil des générations car étude familiale)
 - Mutation de novo dans 25% des cas
 - Déficit quantitatif (type I) +++ ou qualitatif (type II)
- **Acquis :**
 - absence d'ATCD familiaux
 - **début > 40 ans**
 - Sd lymphoprolifératif fréquent
 - Ac anti C1 inhibiteur fréquents

Le rôle de C1 inhibiteur dans cette maladie n'est pas lié au complément mais à la coagulation : défaut de régulation de la voie des bradykinines donc augmentation de la perméabilité vasculaire.

5) Déficits en CD55 et CD59 : Hémoglobinurie paroxystique nocturne

Anomalie génétique acquise de la lignée hématopoïétique en ancre GPI, donc plus d'accrochage de CD55 (DAF) ni CD59 (HRF)

Clinique :

- poussées d'hémolyse aiguë sur fond d'hémolyse chronique
- augmentation des thromboses
- risque de leucémisation

Diagnostic : cytométrie en flux : présence de CD55 et CD59 ?

Coexistence dans le sang des patients de trois populations : homozygote sain, hétérozygote et homozygote atteint (les 2 gènes GPI sont invalidés)

Ttt : nouveau et important : Ac monoclonal anti-C5, pour ne plus former de CAM (en trop grande quantité car plus de régulateurs DAF et HRF)

→Stabilisation de l'Hb en absence de transfusion, arrêt de l'hémolyse (normalisation du taux de LDH)

Effets indésirables :

- augmentation des GR CD55-/CD59- car ils ne sont plus lysés par le complément (inhibition de C5) donc l'arrêt du traitement doit être progressif
- risque de développer des méningites à méningocoque, donc les patients doivent
- prendre le vaccin polysaccharidique tétravalent

Conclusion : Nouvelles cibles thérapeutiques :

Vert : essais animaux
 Bleus : essais chez l'homme

Complément : cible de nouvelles thérapeutiques

