

Le complément

1. Définition

Le **système du complément** est fait d'un **ensemble de protéines** (≈ 35 protéines) **solubles** et/ou **membranaires** qui se trouvent dans le **plasma**, les **autres liquides biologiques** tels que la **salive** et le **liquide céphalorachidien**, et les **membranes cellulaires**. Chez le sujet sain, ces protéines sont présentes à l'**état inactif**. Ce système est un élément de l'immunité **innée**.

Ces protéines ont pour rôle de **complètent** l'action des **anticorps** (d'où le nom de complément).

Sous l'effet de sollicitations divers (facteurs d'activation comme l'infection), ces protéines s'activent **séquentiellement** en une **série** de **réactions** de **protéolyse** qui engendrent des **peptides** doués d'activités **phlogogène** (provoquant l'**inflammation**).

2. Origine des protéines de complément

Les protéines du complément sont en majorité d'origine **hépatique** (synthétisées par le foie).

3. Activation

L'**activation** du système du complément implique une **cascade** de réactions **protéolytiques**, dont la forme **inactif** de l'**enzyme** (appelée **zymogène**) est activée pour générer des **protéases actives**. Ces enzymes sont capables de cliver et d'activer **la protéine qui se suit** (activation séquentielle).

Les produits de ces réactions protéolytiques assurent les **fonctions effectrices** du système du complément.

4. Voies d'activation

La cascade du complément peut être activée par l'une des **trois voies** suivantes :

- La voie classique
- La voie des lectines (MBL)
- La voie alternative

4.1. La voie classique

4.1.1. Caractéristiques

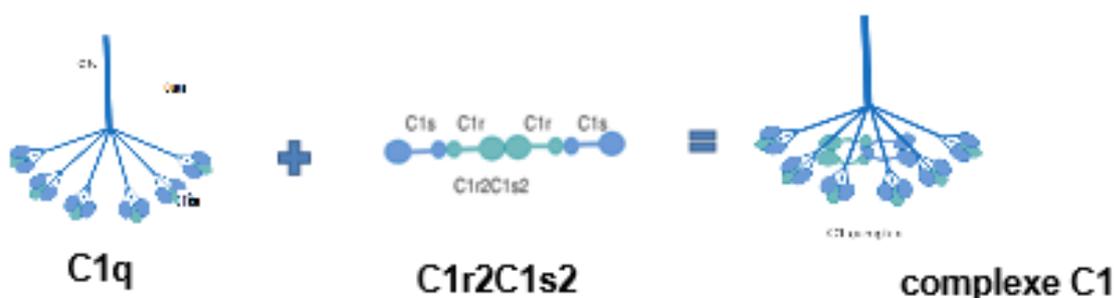
Cette voie est déclenchée après la formation d'un complexe immun antigène/anticorps (de type IgM ou IgG). Elle est Ca^{2+} et Mg^{2+} dépendante et fait intervenir 9 composants de C1 à C9.

4.1.2. Cascade d'activation

a. Phase d'activation

La première protéine C1 (figure 2) est formée par :

- **C1q** : est composé de 6 sous-unités protéiques (hexamères), chaque sous unité est faite d'une queue et d'une tête. Une seule molécule de **C1q** fixe deux fractions **Fc** d'anticorps par les têtes. La molécule C1q ne possède pas une activité enzymatique.
- **Sérines protéases** : deux molécules C1s et deux molécules C1r qui possèdent une activité catalytique.



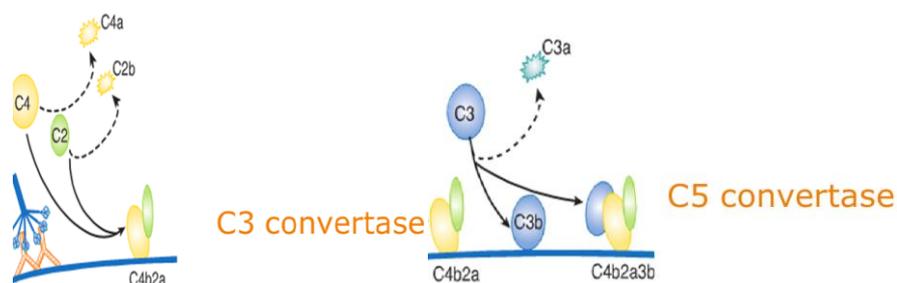
Les éléments du complexe C1.

La cascade d'activation est comme suit :

- ✓ Activation du **C1** par le complexe immun **Ag-AC**: formation de **C1qr2s2**
- ✓ La liaison du complexe immun **Ag-Ac** au **C1q**
- ✓ Changement de conformation du C1q
- ✓ Fixation du complexe **C1r2c1s2** sur **C1q**
- ✓ **C1r** clive **C1s** pour générer **C1s** activée
- ✓ **C1s** elle-même une **sérine protéase**, qui dégrade **C4** et **C2**

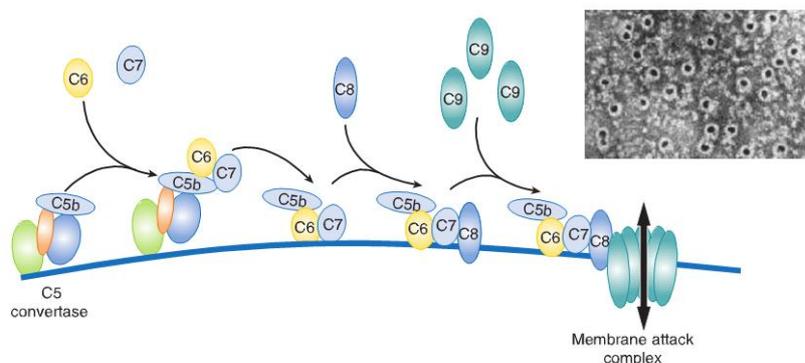
b. Phase d'Amplification

- ✓ **C2** et **C4** sont les 2 substrats de **C1S**
- ✓ **C1s** clive **C4** pour générer **C4a** et **C4b**
- ✓ **C1s** clive **C2** pour générer **C2a** et **C2b**,
- ✓ **C2a** et **C4b** se lient pour former le complexe enzymatique **C4bC2a** : **C3 convertase**
- ✓ **C3 convertase** clive C3 en C3a et C3b.
- ✓ **C3b** se lie au complexe **C2aC4b** pour former **C5 convertase**



c. Phase terminale

- ✓ **C5 convertase** clive **C5** en **C5a** et **C5b**
- ✓ **C5b** se fixe sur la **surface microbienne** et initie la formation d'un complexe de protéines du complément C6-C7-C8-C9, qui forment **un pore membranaire** appelée **complexe d'attaque membranaire (CAM)**,
- ✓ **C5a** et **C3a** sont des **chimio attractants**.



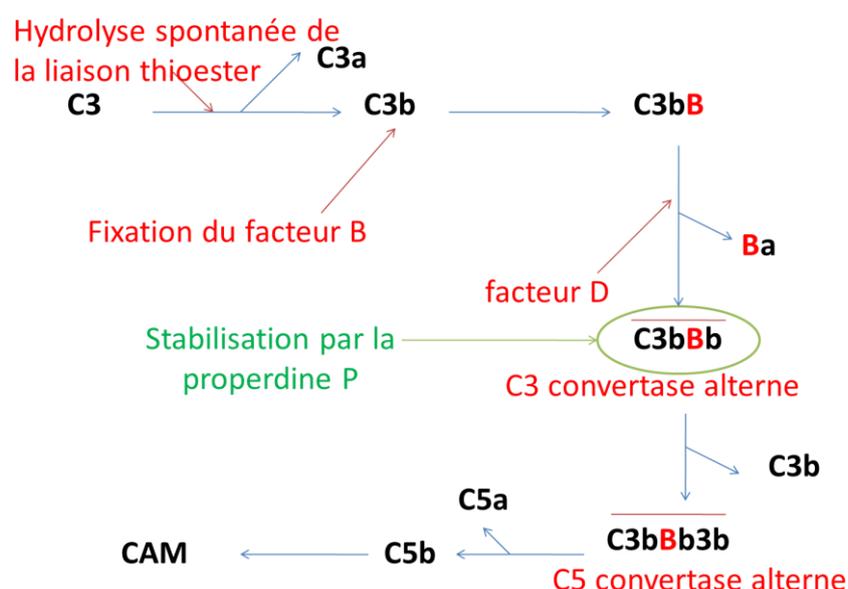
N.B. Pour mieux comprendre la cascade d'activation des protéines du complément par la voie classique, vous pouvez voir la vidéo suivante :
<https://www.youtube.com/watch?v=TIHf-hCXr7U>

4.2. La voie des lectines

- ✓ **Activateurs**: cette voie est déclenchée en **absence d'anticorps** par un **résidu mannose de glycoprotéines** ou de **sucre** à la **surface** des microorganismes.
- ✓ La protéine de **reconnaissance (MBL: protéine de liaison de mannose)** de la famille des **collectines**, synthétisée par le foie au cours de l'inflammation: structure proche du **C1q**.
- ✓ **Fixation de MBL** conduit à l'activation de deux sérines protéase **MASP1** et **MASP2** (proches de **C1r** et **C1s**).
- ✓ **MASP1** clive **C2** et **C4** pour former un complexe **C4b2a**: **C3 convertase**;
- ✓ **C3 convertase** clive **C3** pour former un complexe **C4b2a3b**: **C5 convertase**
- ✓ **Les étapes suivantes sont pratiquement identiques à celle de la voie classique**

4.3. La voie alternative

- ✓ **Activateurs:** Activée **directement** au contact avec **certaines surfaces** et en l'absence d'**anticorps** comme **les surfaces bactériennes (G-, G+)** ou **les cellules infectées par des virus, des levures ou parasites**.
- ✓ Elle peut être activée par des **polysaccharides, des lipopolysaccharides** ou **les endotoxines bactériennes**.
- ✓ Cette voie utilise la **C3b** (formé constamment de petite quantité dans la plasma).
- ✓ Le **facteur B (C3 proactivateur)**, le **facteur D (C3 proactivateur convertase)**, le **facteur P (properdine qui stabilise C3 convertase alterne)**.
- ✓ une fois activée, la voie alterne est accélérée par une **boucle d'amplification** qui aboutit à la formation d'une **C3 convertase stabilisée par la properdine**.
- ✓ En présence de **Mg⁺⁺**, **C3b** et **B** forment un complexe de **C3bB**, l'enzyme **D** clive le **facteur B** au sein de ce complexe en **Ba soluble et Bb** ce qui conduit à la formation de la **C3 convertase de la voie alterne (C3bBb)** qui aura comme rôle de cliver **C3** formant de nouvelles molécules de **C3b** capable à leur tour de former, après réaction avec **B** et **D**, de nouvelle **convertase alterne** jusqu'à obtenir **C5 convertase (C3b)n Bb**



5. Conséquences d'activation du complément

L'activation des protéines de système du complément conduit à la formation de :

- ✓ **CAM:** (C5b-9) lyse cellulaire et bactérienne;
- ✓ **C3a, C4a et C5a:** **anaphylatoxines** (inflammation) : **chimiotactiques** pour les neutrophiles, stimulent la libération des médiateurs inflammatoire par les leucocytes

et agissent sur les cellules endothéliales pour augmenter la migration des leucocytes et la diffusion des protéines plasmatiques dans les tissus (inflammation).

- ✓ **C5a: chimioattractant** et activateur des phagocytes
- ✓ **C3b:** opsonisation et phagocytose.

6. Régulation

La régulation est indispensable pour éviter : l'auto-entretien, l'hyperconsommation et la destruction des cellules de l'hôte.

6.1. Régulation de la voie classique

- ✓ **c1inh** : c'est l'inhibiteur du c1, il inhibe l'activité de c1r et c1s en formant un complexe avec ces enzymes et en les dissociant de c1q.
- ✓ **c4bp** : (c4 binding protéine) qui se lie à c4b, et elle interfère avec la formation de la c3/c5 convertase et permet au facteur Ic (inactivateur de c3b) d'inactiver c4b en le clivant en c4c et c4d.
- ✓ **c1q inh** : inhibiteur de c1q, inhibe l'activation de la voie classique par interaction avec le c1q.
- ✓ **Protéines de surfaces** : qui sont présentes à la surface de la plupart des cellules qui contrôlent la convertase c4b2a et qui sont : **DAF** (adecay accelerating factor), Les **MCP** (membrane cofactor proteins CD46), Le **CR1**(CD35)

6.2. Régulation de la voie alternative

- ✓ **Facteur H** : se fixe au C3b et empêche la formation de la C3 convertase alterne par compétition avec facteur B.

6.3. Régulation du CAM

- ✓ **Protéine S** : se fixe au complexe trimérique C5b67 et empêche son insertion dans la membrane.

