

# LE SYSTEME COMPLEMENT

PHYSIOLOGIE

PATHOLOGIE

# PHYSIOLOGIE

- PRESENTATION
- PROTEINES ET RECEPTEURS
- ACTIVATION
- ACTIVITES BIOLOGIQUES

# PRESENTATION

Systeme multiprotéique, ubiquitaire

Protéines solubles circulantes, récepteurs cellulaires

Activation en cascade

- Voie classique, des lectines, alterne, terminale
- Régulation, car action d'amplification
- Activation ⇔ Régulation

Activités biologiques

- Inflammation, phagocytose, cytolyse, élimination des CIC ...
- Présentation de l'Ag ...

Effecteur essentiel de :

- l'immunité innée et adaptative
- immunité anti infectieuse
- lésions tissulaires dépendantes des Ac / maladies auto immunes

# PROTEINES ET RECEPTEURS

## Protéines solubles

C1 à C9, B, D, P, MBL, MASP

C1INH, H, I, C4bp = inhibiteurs

## Récepteurs cellulaires

CD55, CD46, CD59 = inhibiteurs

CD35 = R-C3b et C4b, CD21 = R-C3bi, CD11b/CD18 = R-C3bi,

CD88 = R-C5a ...

## Synthèse

Monocytes, macrophages, foie

Cellules épithéliales, fibroblastes, cellules synoviales ...

1/2 vie environ 24 heures

### Produits d'activation :

Enzymes protéolytiques



# ACTIVATION

Activation -> clivage protéolytique en cascade

Molécules effectrices :

- Fixation covalente sur l'activateur
  - > Action limitée
  - > Marquage de l'activateur
- Amplification leur nombre à la surface de l'activateur
  - > Efficacité +++

## ACTIVATION

Trois voies majeures :

- deux initiées en absence d'Ac => immunité innée = voie alterne et voie des lectines
- une initiée en présence d'Ac => immunité adaptative = voie classique

Une voie commune terminale

## ACTIVATION

### Voie classique

- **Activateurs :**

Ag-Ac : IgM et IgG1, IgG3, IgG2; Fc : CH<sub>3</sub> $\mu$ , CH<sub>2</sub> $\gamma$   
CRP, LPS, cellules en voie d'apoptose ...

- **Protéines :**

C1 = C1q + 2C1r + 2C1s + Ca<sup>2+</sup>  
C4, C2, C3

- Mécanisme :

Ag - Ac

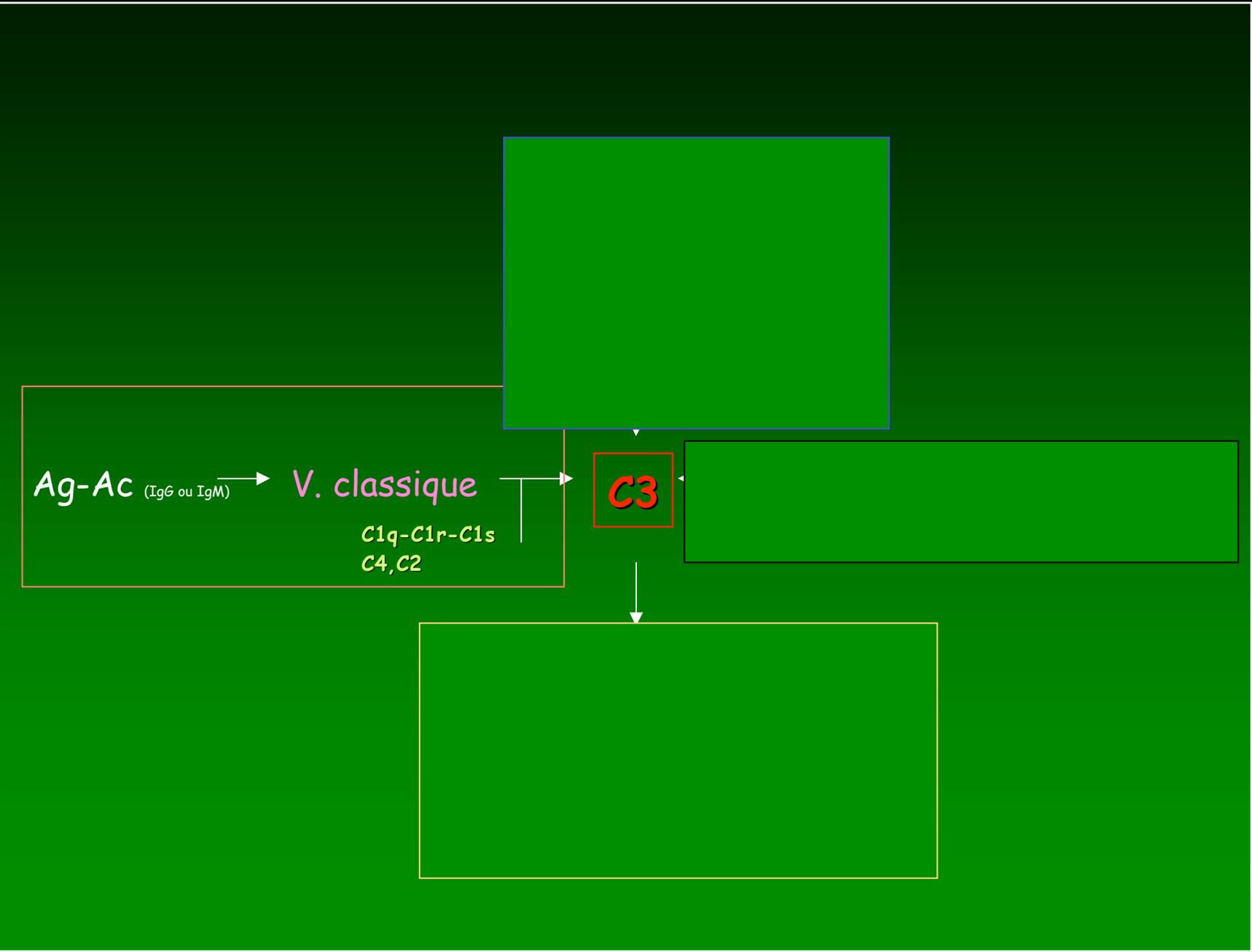
↳ (g)C1q(c) > C1r -> C1s = C1s estérase

↳ => C4 et C2 -> C4b-C2a = C3 convertase

↳ => C3 -> C3b, C3a

- C4b-2a-3b = C5 convertase

- C3b fixé



## ACTIVATION

### Voie des lectines

- **Activateurs :**
  - Résidus glucidiques : mannose, fucose, glucose, N acétylglucosamine ...
  - Bactéries, virus, parasites, levures, champignons ...
- **Protéines :**
  - MBL (mannose binding lectin) = MBP
  - MASP1 et 2 (MBL associated serin protease)
  - C4, C2, C3

NB : PAMPs/PRR

- Mécanisme :

Mannose

↳ MBP

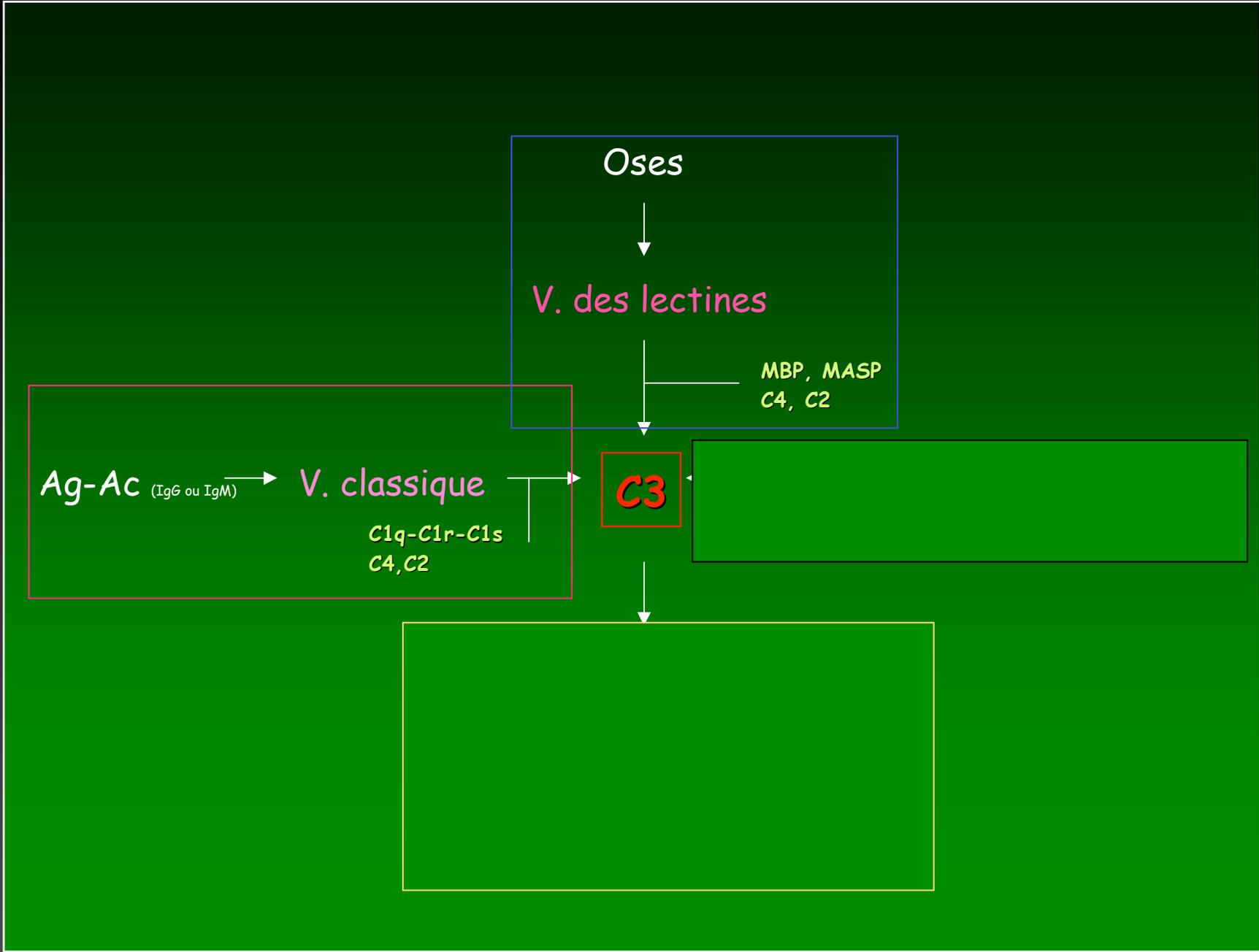
↳ MASP-1-2

↳ C4 et C2 → C4b- C2a = C3 convertase

↳ C3 → C3b, C3a

- C4b-2a-3b = C5 convertase

- C3b fixé



## Voie alterne

- **Activateurs :**  
Surfaces activatrices : récepteurs pour le C3b  
Bactéries gram-, LPS, inuline, zymosan, biomatériaux ...
  
- **Protéines :**  
C3b, C3, B, D, P

- Mécanisme :

SA

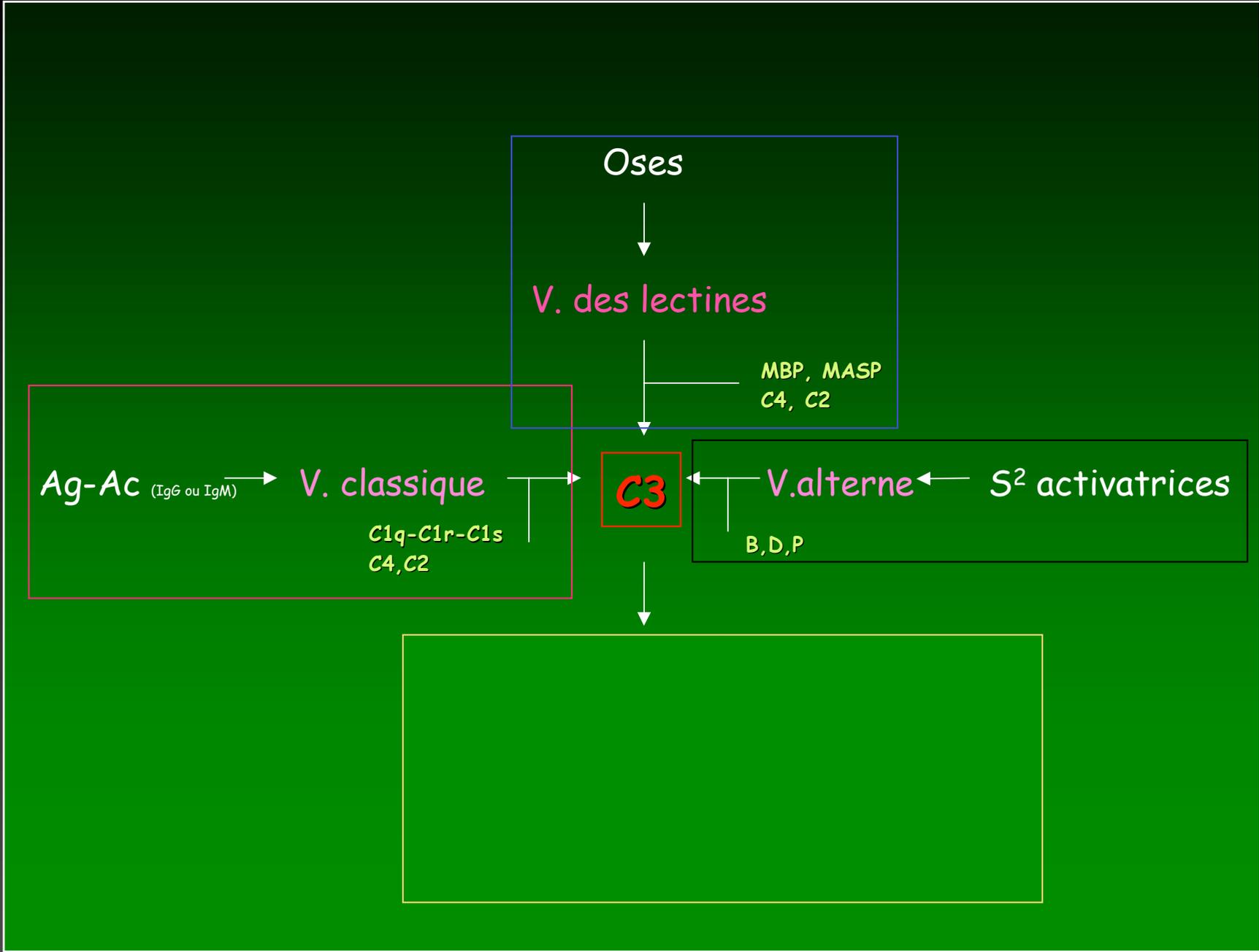
↳ C3b like, C3b

↳ C3b-B

D ↳ C3b-Bb = C3 convertase

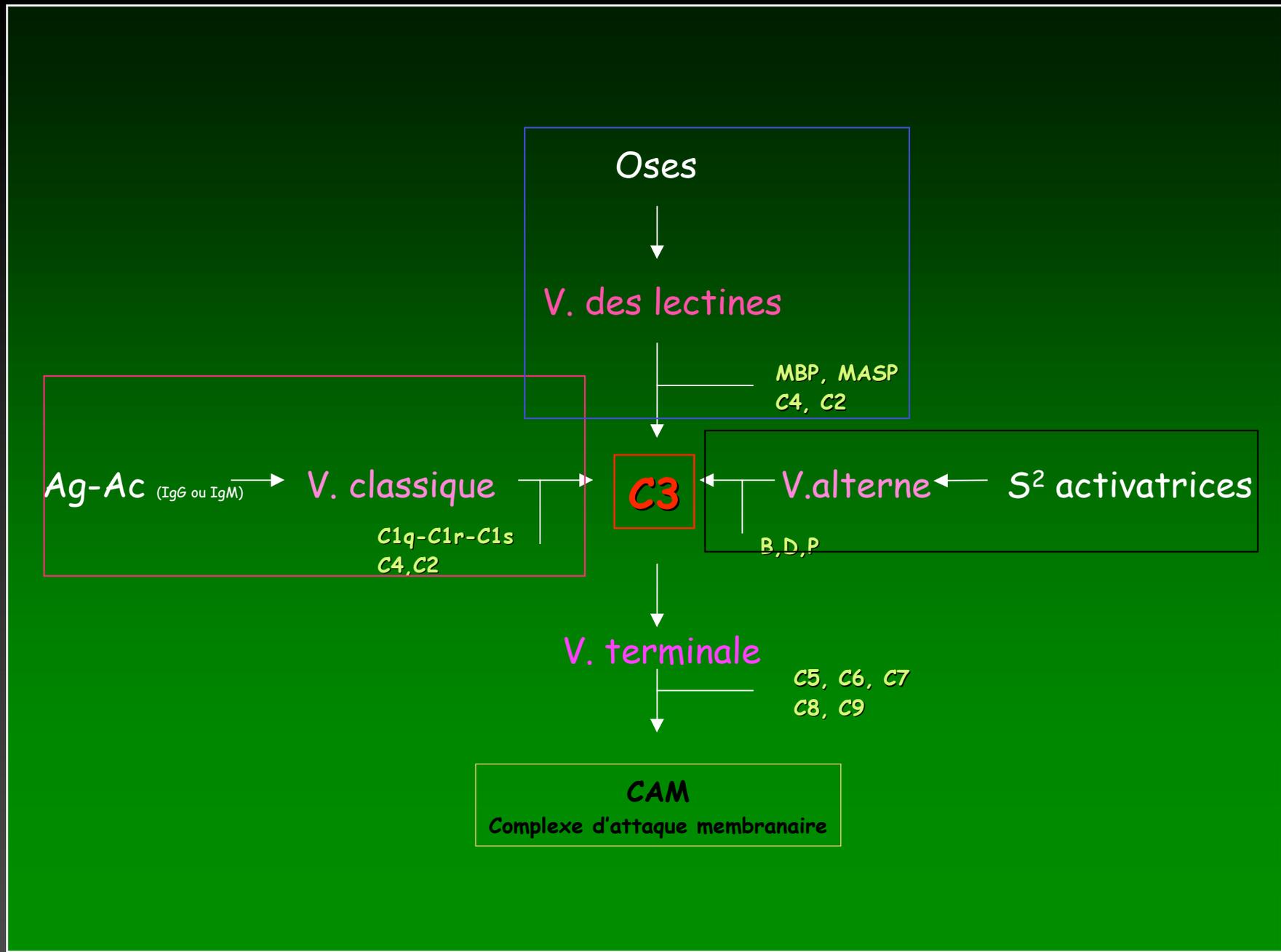
↳ C3 -> C3b, C3a

- C3b(n)Bb = C5 convertase
- C3b boucle d'amplification
- C3b fixé



## Voie terminale

- **Activateurs :**  
C5 convertases
- **Protéines :**  
C5, C6, C7, C8, C9
- **Mécanisme :**  
Activation de C5 = C5b  
Intervention de C6 et C7 = C5b-6-7  
Intervention de C8 et C9 = C5b-6-7-8-9(n)  
Formation du CAM ou MAC



## REGULATION

Voie classique, voie des lectines :

**C1INH** -> C1esterase et MASP

C4bp, H, I, CD55, CD46

Voie alterne :

**H, I** -> C3b

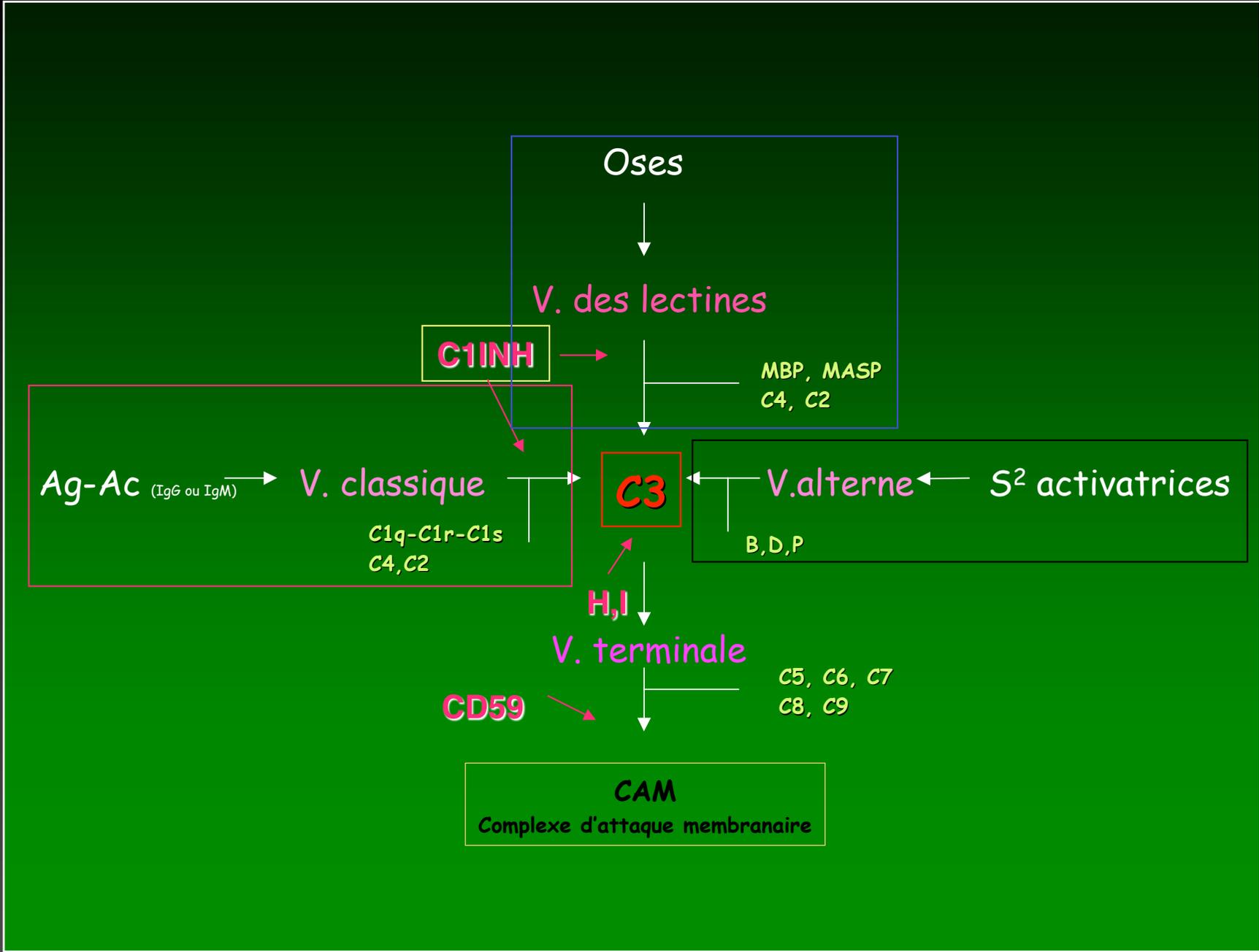
CD55, CD46

**P, C3Nef**

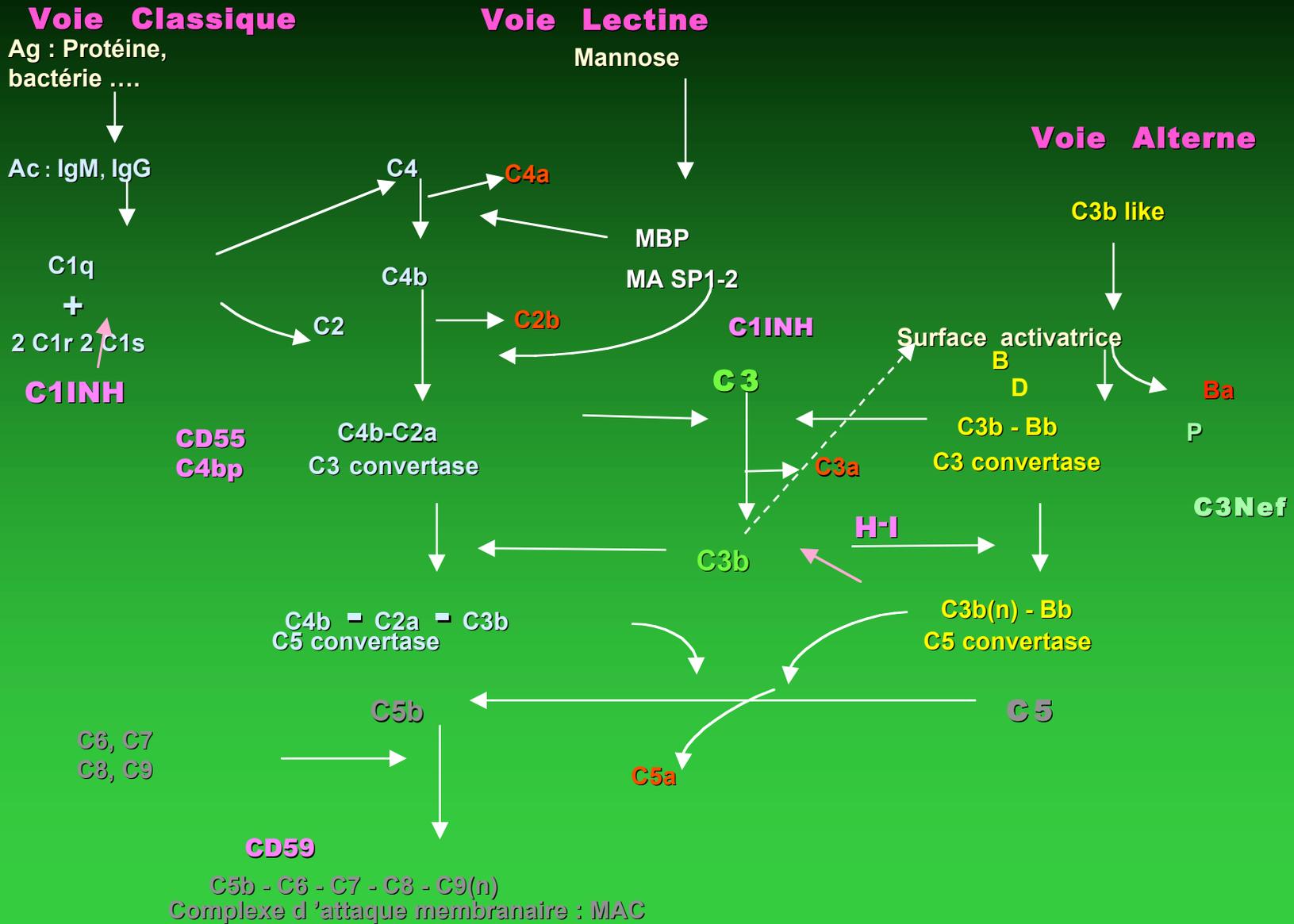
Voie terminale :

**CD59** -> CAM

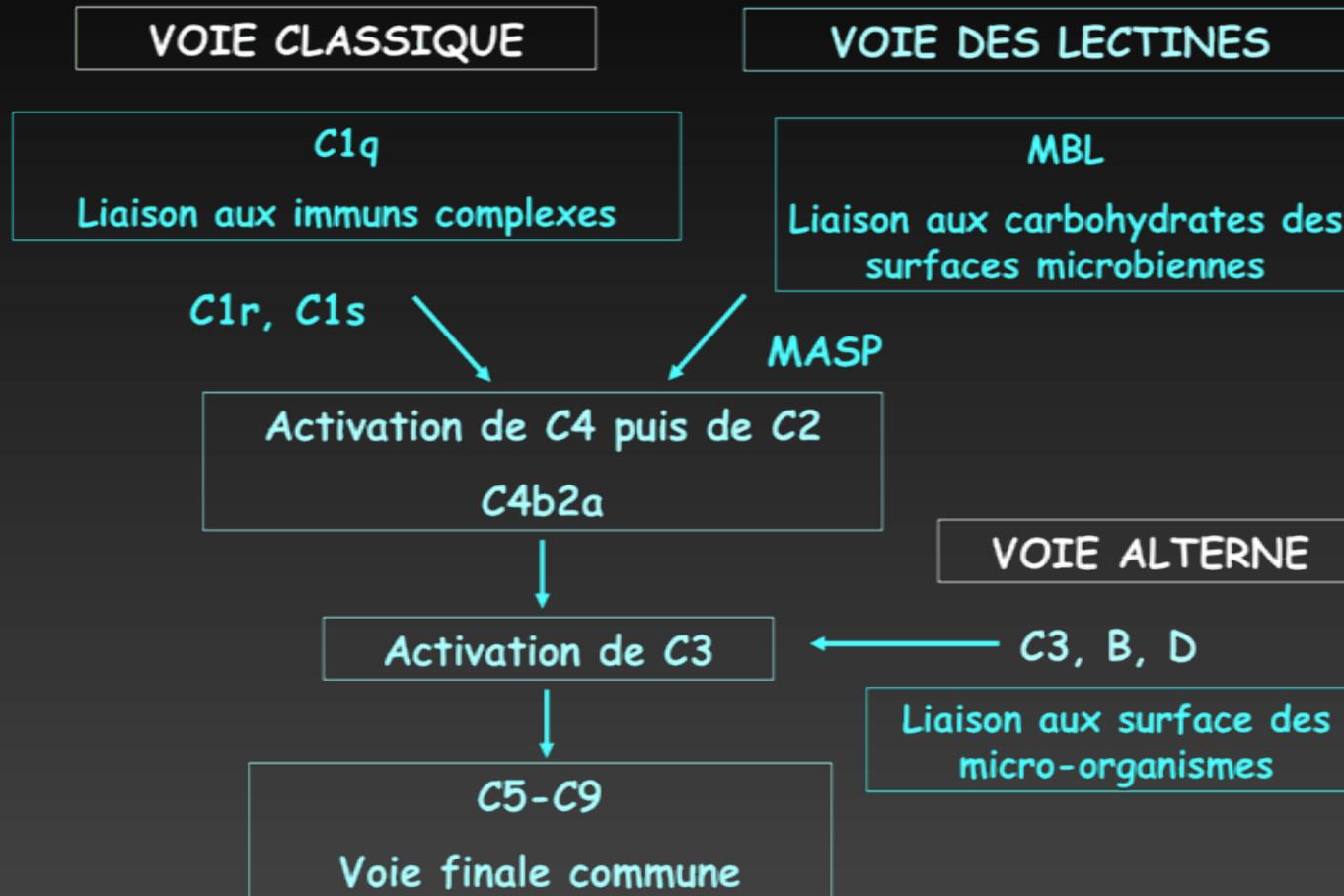
C8bp, Protéine S



# Activation du Complément

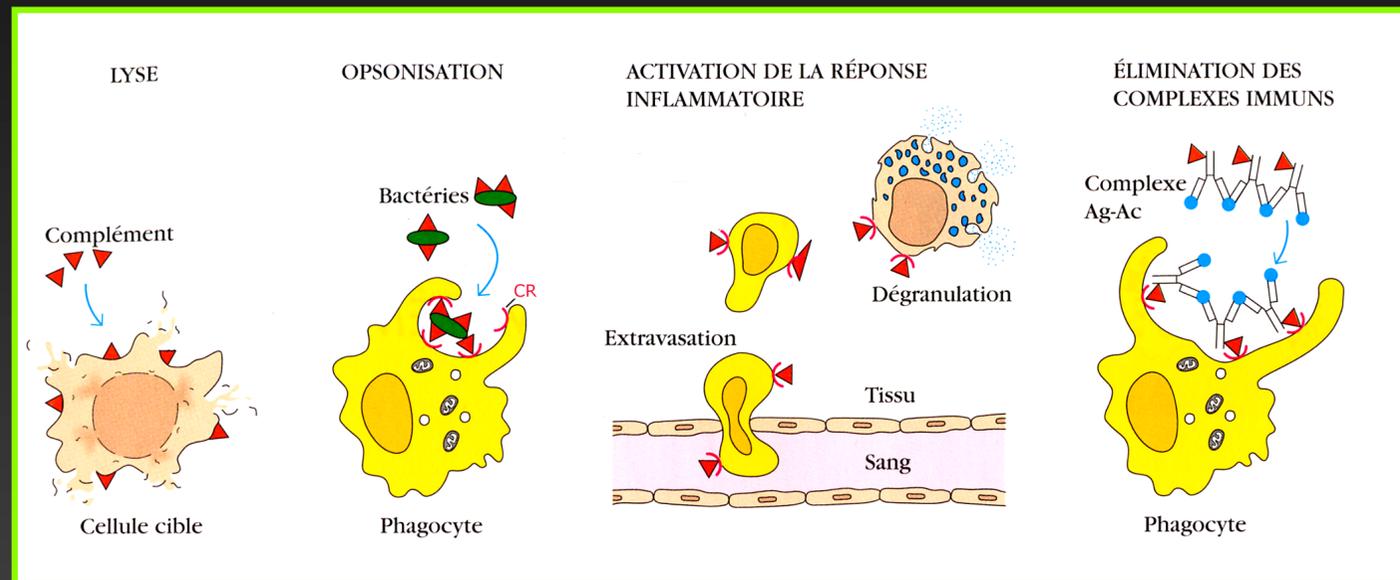


# Activation



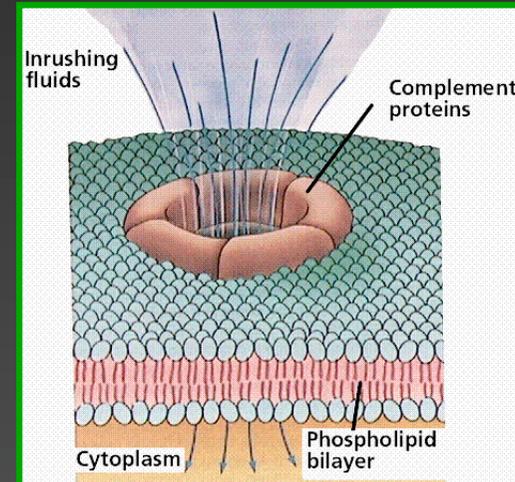
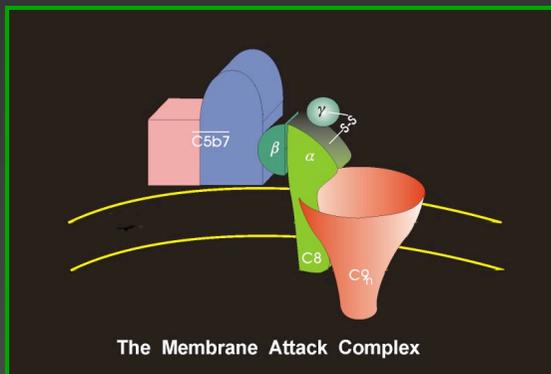
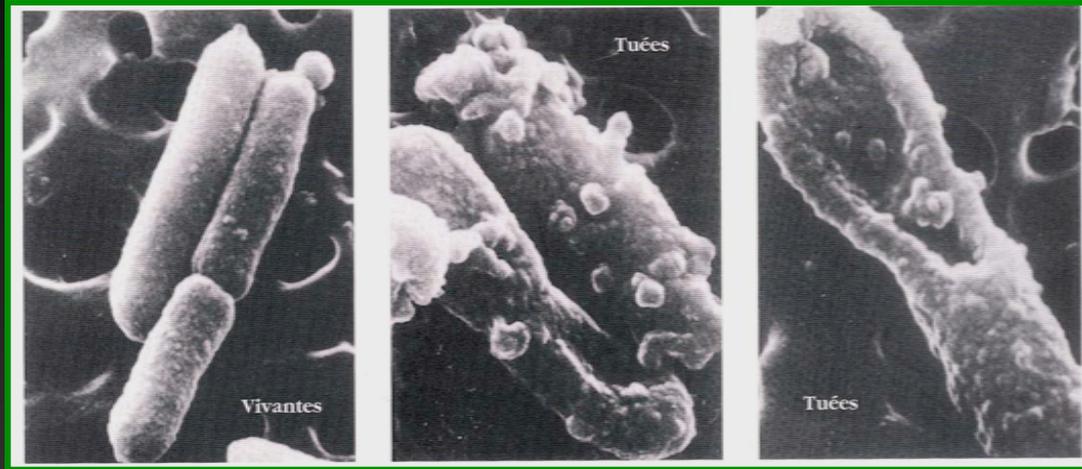
# ACTIVITES BIOLOGIQUES

Interactions entre produits d'activation et récepteurs cellulaires le plus souvent



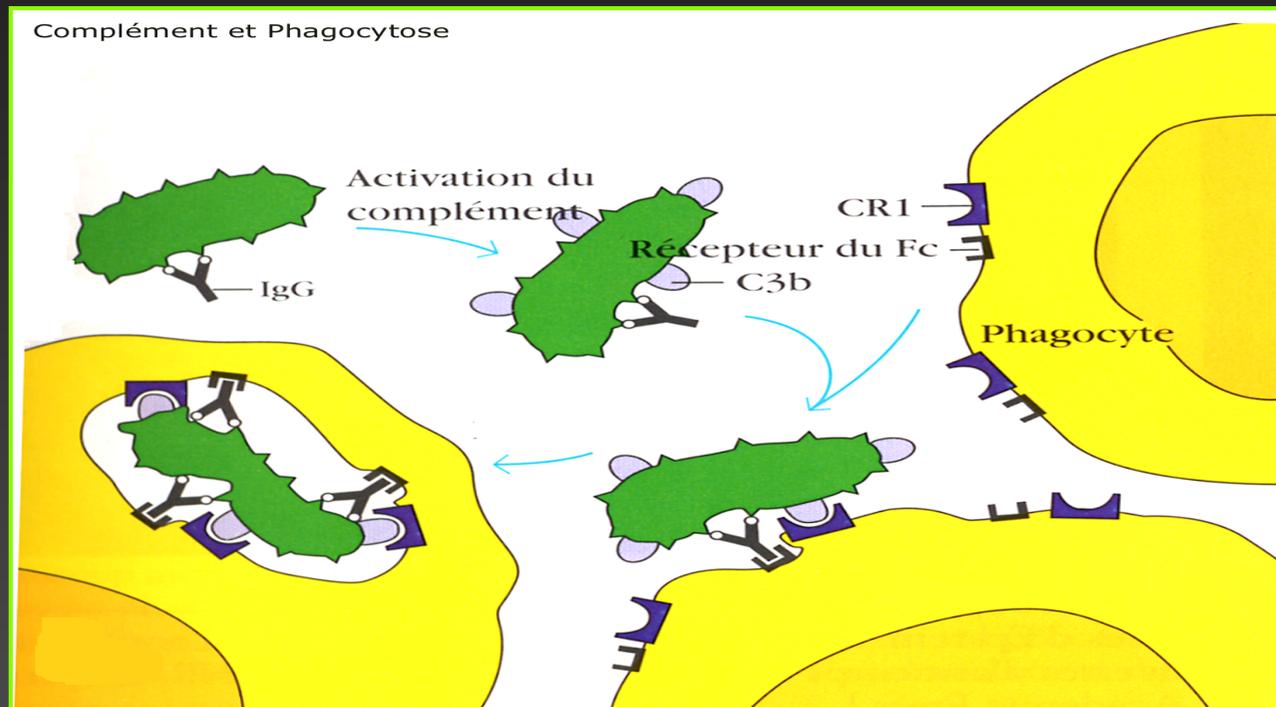
# • Cytolyse

✓ MAC = C5b-C9



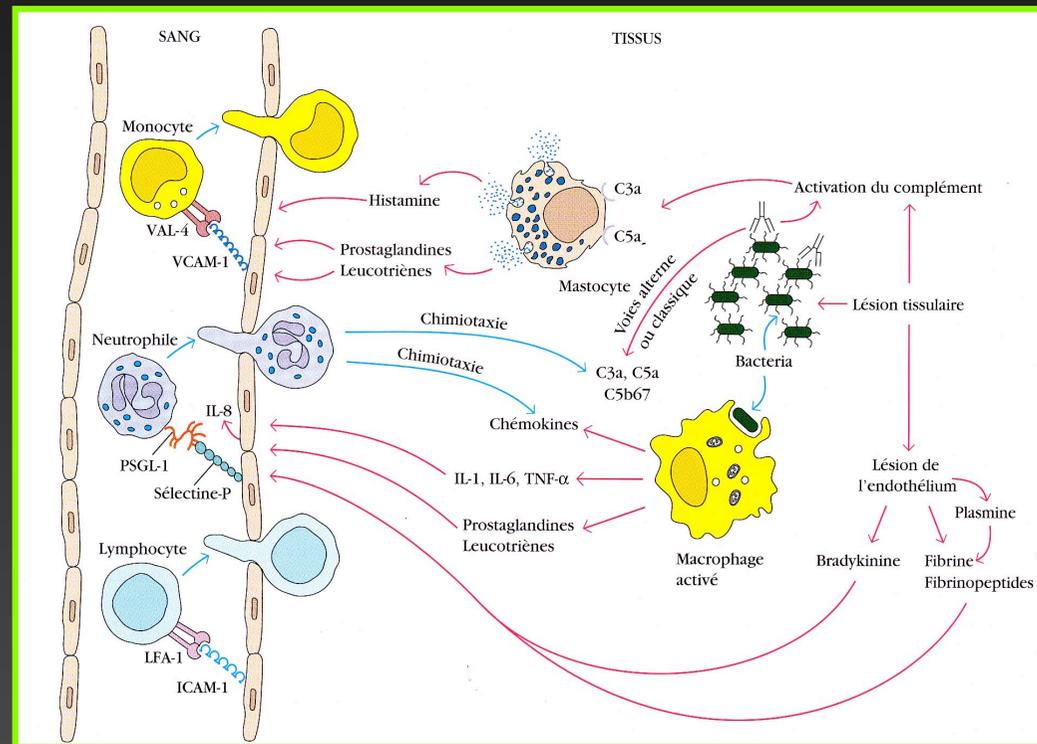
## • Phagocytose

- Chimiotactisme : C5a, C5b67
- Opsonisation : C4b, C3b, C3bi -> CD35, CD21
- Activation des phagocytes



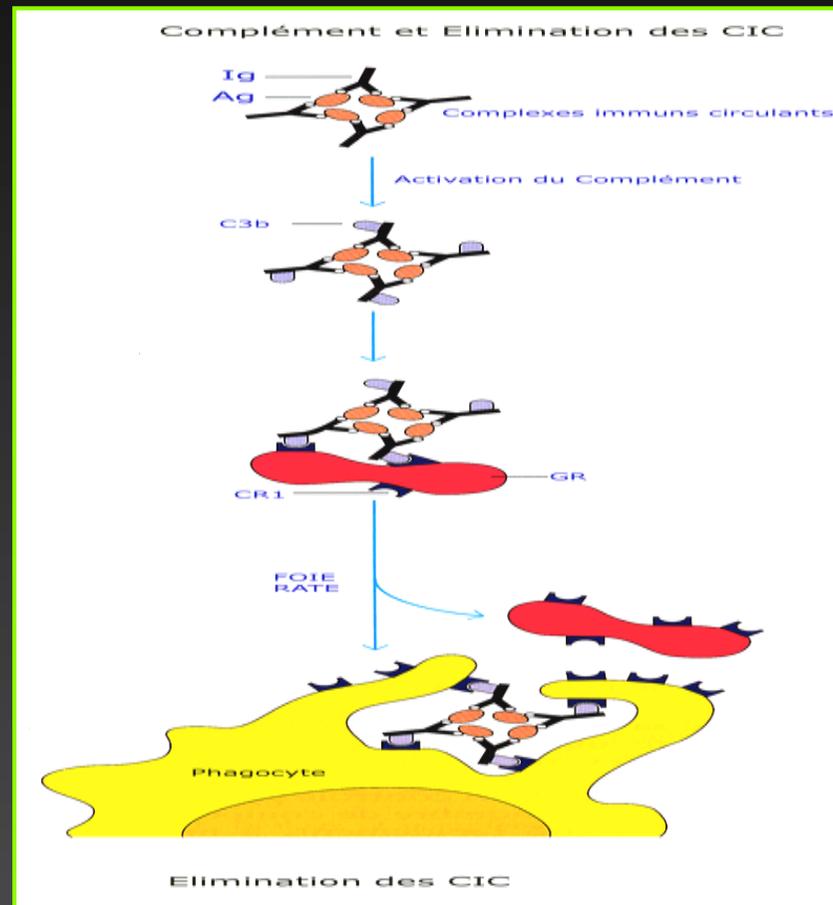
# • Inflammation

- Perméabilité vasculaire : C2b
- Dégranulation des Mastocytes et des PNB : C3a, C5a
- Phagocytose



# • Élimination des CIC et des cellules apoptotiques

- GR -> CD35 R-C3b
- Phagocytes -> R-C1q



- Neutralisation virale

- Récepteurs pour virus:

- CD46, CD21

- Régulation de la RI

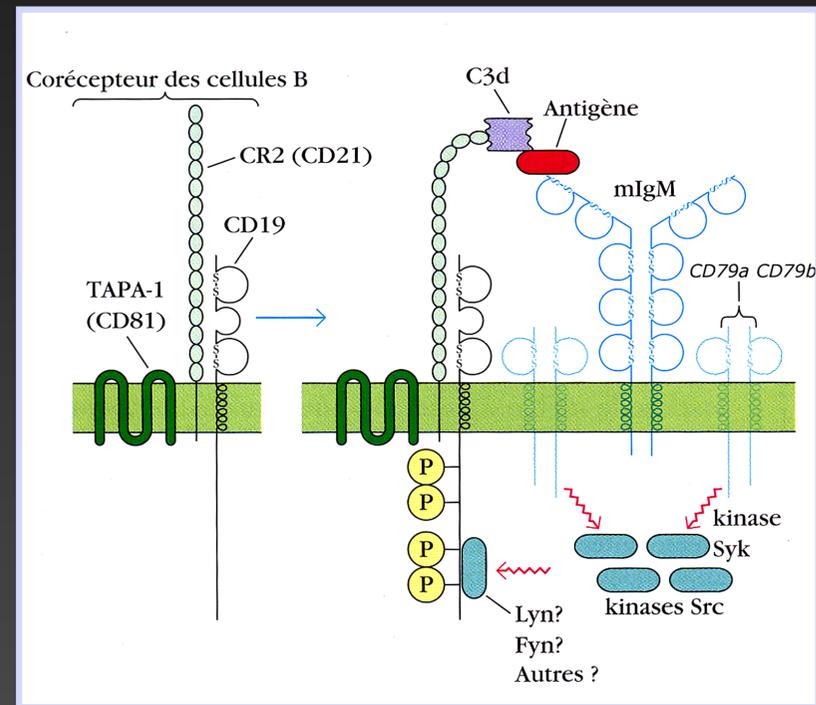
- Ly B :

présentation de l'Ag :

CD21 + CD19 + CD81

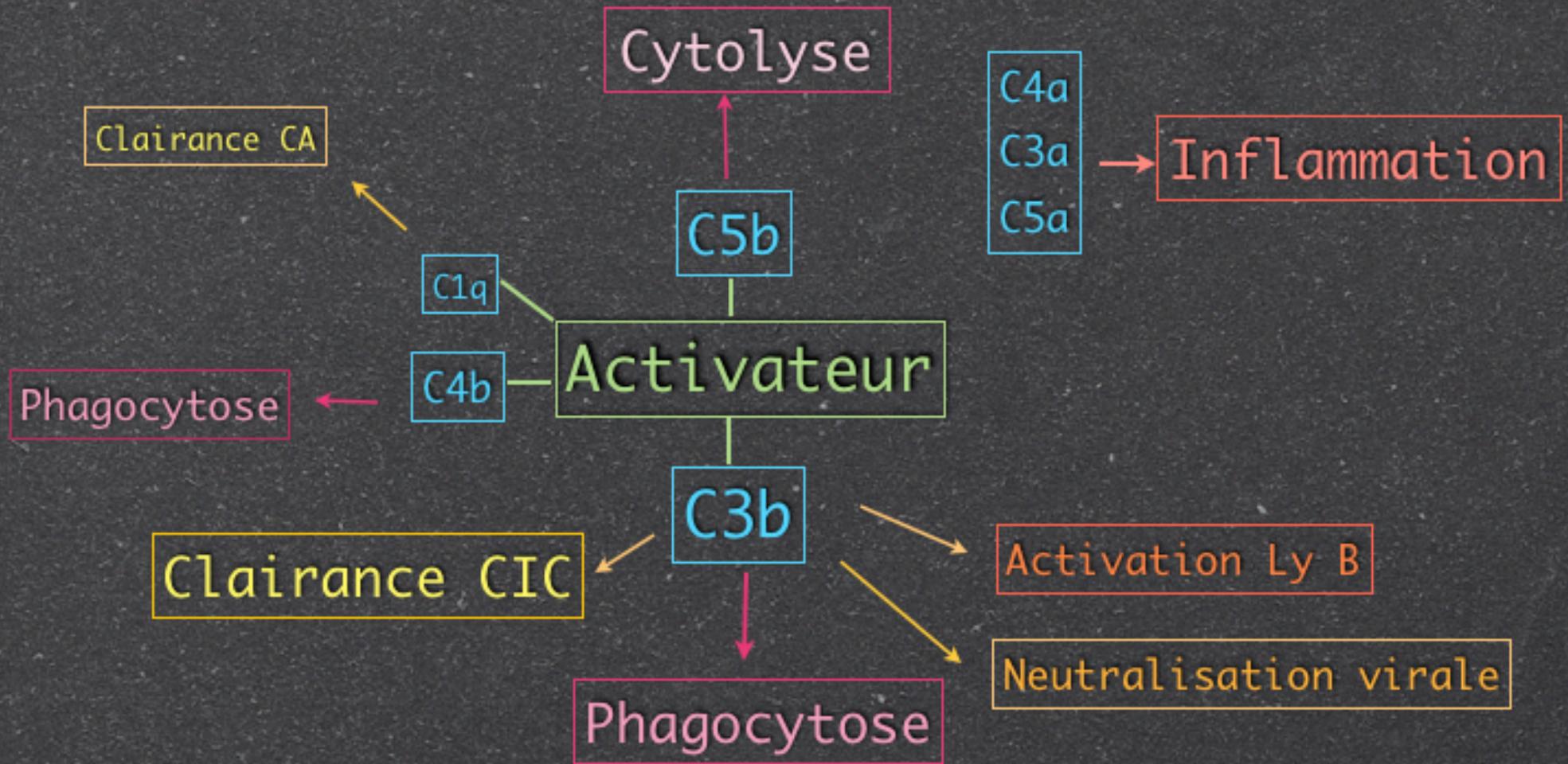
co-activation :

C4bp / CD40



Produits d'activation	Récepteur	Cellules	Action
C3b, C4b	CR1 = CD35	GR, macrophages	Clairance CIC
C3bi, C3d	CR2 = CD21	DC, LB	Présentation de l'Ag aux LB
C3bi	CR3, CR4 = CD11/CD18	Leucocytes, LB, NK ...	Phagocytose Adhérence cellulaire
C3a	R-C3a	PNE, PNB, PNN ...	Inflammation
C5a	R-C5a = CD88	Nbx cellules	Inflammation Chimiotactisme
C1q-c C1q-g	R-C1q-c R-C1q-g	Leucocytes, plaquettes ...	Phagocytose Clairance des CA
C5b-9	Insertion dans la membrane cellulaire	Activateur de type cellulaire	Lyse cellulaire Neutralisation virale

# Activités biologiques



**PATHOLOGIE**

# PATHOLOGIE

OEDEMES

INFECTIONS

NEPHROPATHIES

MALADIES AUTO IMMUNES

AUTRES

- **OEDEMES**

- **Œdèmes angioneurotiques**

- **Déficits en C1INH**

- **Génétiques** : type I et II

- **Acquis** :

- défauts de synthèse

- hyperactivation in vivo

- anti C1INH

- **Chocs anaphylactoïdes**

- **Activation in vivo**

- C3a, C5a

- Dégranulation des mastocytes

- **AUTO-IMMUNITE**

- **Lupus**

- Activation par des CIC
- Déficits génétiques en C1q, C2, C4
- Ac anti C1q
- Déficit en CR1 (CD35)
- Diminution de l'élimination des CIC et des corps apoptotiques
- Inflammation + lésions tissulaires

- **PR**

- **Anémie auto immune, myasthénie, syndrome de Goodpasture ...**

## • INFECTIONS

### - Activation :

- Phénomène normal
  - Opsonisation / phagocytose
  - Cytolyse
  - Inflammation locale
- Hypocomplémentémie par consommation

### - Déficits génétiques :

- Défaut de la phagocytose : chimiotactisme et opsonisation
- Défaut de la cytolysse
- Augmentation de la fréquence et de la gravité des infections
- Ex : C5 à C9 + P => Infections à *Neisseria meningitidis*

- **NEPHROLOGIE**

- Activation incontrôlée
- C3Nef, C4Nef, C3Nef:P
- Déficits génétiques : C3, I, H, C1q, C4, C2
- Fuite protéique
- Atteintes rénales primaires :
  - Glomérulonéphrites
  - HUS
  - Néphrites
- Dialyse
- Transplantation

- **Autres**

- Inflammation
- Bio compatibilité
- Hémoglobinurie paroxystique nocturne
- Alzheimer
- Artériosclérose
- ...

## Utilisation du complément en thérapeutique

- C1INH
- Ac anti C5a

## EXPLORATION

- **Qualité du prélèvement**
- **BILAN DE BASE**
  - CH50 + C3 + C4
- **BILAN COMPLEMENTAIRE**
  - En fonction :
    - Des résultats du bilan de base
    - Du contexte clinique
  - AP50, B
  - C1q, C2
  - C1INH pondéral et fonctionnel
  - C5 à C9
  - I, H

- **BILAN COMPLEMENTAIRE (suite)**

- C3Nef
- Anti C1q
- Anti C1INH
- C3a, C5a, C4a, Bb, C5b-9
- Dosage fonctionnel de chacun des composants
- Dosage de MBP(L)
- Phénotypage de C4
- Numération des cellules CD35, CD21, CD59 ...

CH50 N	CH50 ↓	CH50 ↓	CH50 N ou ↓	CH50 ↓	CH50 ↑
C3 N	C3 ↓	C3 N	C3 ↓	C3 N ou ↓	C3 ↑
C4 N	C4 ↓	C4 N	C4 N	C4 ↓	C4 ↑
	VC	VT	VA	VC	
Normal	Maladies auto immunes	Infections	Infections Atteintes rénales	Déficits en C1INH	Inflammation
Rien	C1q, C2, anti C1q	C5, C6, C7, C8, C9	B, H	C1INH, C1q, C2	Rien

## Conclusion

Pas de réponse immune, innée ou adaptative correcte sans la participation du système complément

Intervention essentielle dans l'immunité anti infectieuse

Nombreuses pathologies liées à une anomalie de ce système, anomalie par défaut de synthèse ou par hyper activation

# Activation du Complément

## Voie Classique

Ag : Protéine, bactérie ....

Ac : IgM, IgG

C1q  
+  
2 C1r 2 C1s

C1INH

CD55  
C4bp

## Voie des Lectines

Carbohydrates

MBP  
MA SP1-2

C1INH

## Voie Alterne

C3b like

Surface activatrice  
B  
D

C3b - Bb  
C3 convertase

Ba  
P

C3Nef

C4b = C2a = C3b  
C5 convertase

C3b(n) - Bb  
C5 convertase

C5b

C5

C6, C7  
C8, C9

CD59

C5b - C6 - C7 - C8 - C9(n)  
Complexe d'attaque membranaire : MAC

## Voie Terminale