

Chapitre 06 : système du complément

Chapitre 06 : Système du complément

1- Introduction

Le système du complément est l'un des systèmes enzymatiques du sérum. Il est constitué d'un ensemble d'au moins 30 protéines plasmatiques et membranaires (récepteurs et protéines régulatrices). Leur rôle initialement reconnu était de compléter l'action des anticorps d'où leur nom.

À l'état normal, le système complémentaire est au repos et les différentes protéines qui le composent sont généralement sous forme inactive. En présence d'une substance activatrice, elles subissent une cascade de clivage aboutissant à l'activation des protéines du complément.

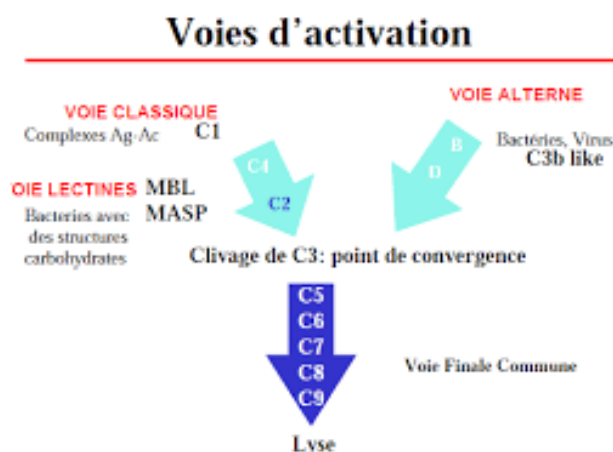
2- Les composants

Les composants du complément sont synthétisés par les hépatocytes et ont une demi-vie courte de 24 heures, ce qui implique une production permanente des éléments du complément.

- Tous les composants de la voie classique sont désignés par la lettre C suivi d'un chiffre : C1, C2, C3,...
- Les produits des réactions de clivage sont désignés par l'addition d'une lettre minuscule : (a) pour les petits fragments.
(b) pour les grands fragments.
- Les composants de la voie alterne, au lieu d'être numérotés, sont désignés par différentes lettres majuscules, B, D, H...
- Une fois que le composé est activé, il prendra un trait horizontal : C4, C4a, C3b.

3- Les différentes voies d'activation du complément

Il existe trois voies d'activation : la voie classique, la voie alterne et la voie des lectines. Les trois mènent à la formation d'un complexe protéolytique appelé C5 convertase. Les étapes finales, qui conduisent à l'attaque des membranes, sont les mêmes dans toutes les voies.

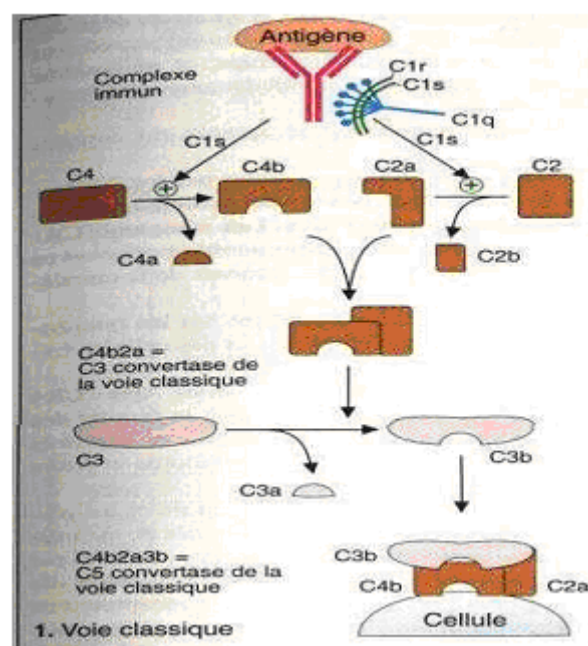


Chapitre 06 : système du complément

3-1- La voie classique :

Cette voie s'active à la suite de fixation de C1 sur le fragment FC des Ig (IgM ou IgG) ayant spécifiquement reconnue l'antigène. Ci peut aussi se fixer directement à la surface du pathogène et ainsi initier l'activation du complément en absence d'AC.

- C1 est constituée de trois sous unités : C1q, C1s, C1r.
- L'activation du complément débute par la fixation de C1q à la surface du pathogène.
- Après la fixation de C1q, le C1r est activé et clive le C1s, qui devient à son tour C1s active.
- Cette première étape constitue l'étape de reconnaissance.
- Le C1s activé clive la protéine sérique C4 en fragments C4a et C4b. Le fragment majeur C4b se lie à la protéine C2 du complément qui est également coupée par C1s en deux fragments, C2a et C2b. Le fragment C2a reste associé à C4b et forme ainsi la C3 convertase (C4b2a). Cette dernière clive enfin C3 en deux fragments, dont le fragment réactif C3b. Le complexe C4b2a3b ou C5 convertase est le produit final de cette voie classique.



3-2- La voie de lectine (est homologue de la voie classique)

La voie de MB-lectine utilise une protéine très similaire à C1q pour initier la cascade du complément. Cette protéine appelée Mannan-Binding-Lectin (MBL). MBL se lie spécifiquement aux résidus mannose et à certains autres sucres à la surface de microorganismes qui permettant la liaison à de nombreux pathogènes. Elle est associée à des serines estérases appelées MASP1 et 2 (Mannan-Associated-Serine-Protease) qui présentent une forte homologie avec C1s et C1r. Une fois activées,

Chapitre 06 : système du complément

les MASP acquièrent la capacité de cliver les protéines C4 et C2 et participe à la formation d'une C3 convertase, C4b2a, identique à celle formée à l'issue d'une activation par la voie classique.

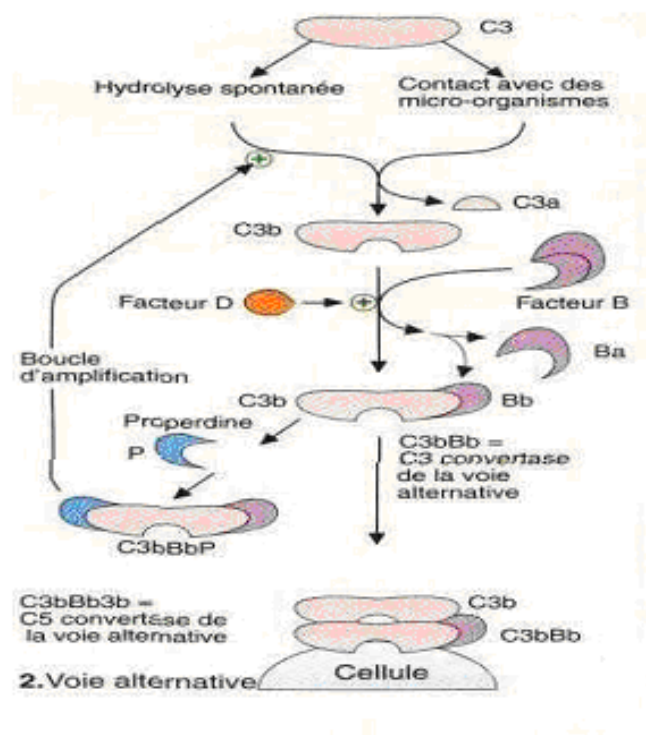
3-3- La voie alterne

Elle est appelée ainsi parce qu'elle a été découverte comme une deuxième voie ou une voie alternative à la voie classique. Cette voie peut s'enclencher à la surface de nombreux microorganismes en l'absence d'AC spécifiques (comme les surfaces bactériennes G⁺ ou les cellules infectées par les virus, des levures ou parasites).

L'hydrolyse spontanée de C3 dans le sérum produit en continu de petites quantités de C3a et C3b. La fixation de C3b à la surface d'un pathogène peut déclencher l'activation du complément par une voie alternative. La réaction de C3b avec les facteurs plasmatiques B et D produit les fragments protéiques Ba et Bb.

L'association du facteur Bb avec C3b résulte en la formation du complexe C3bBb possédant également une activité C3 convertase.

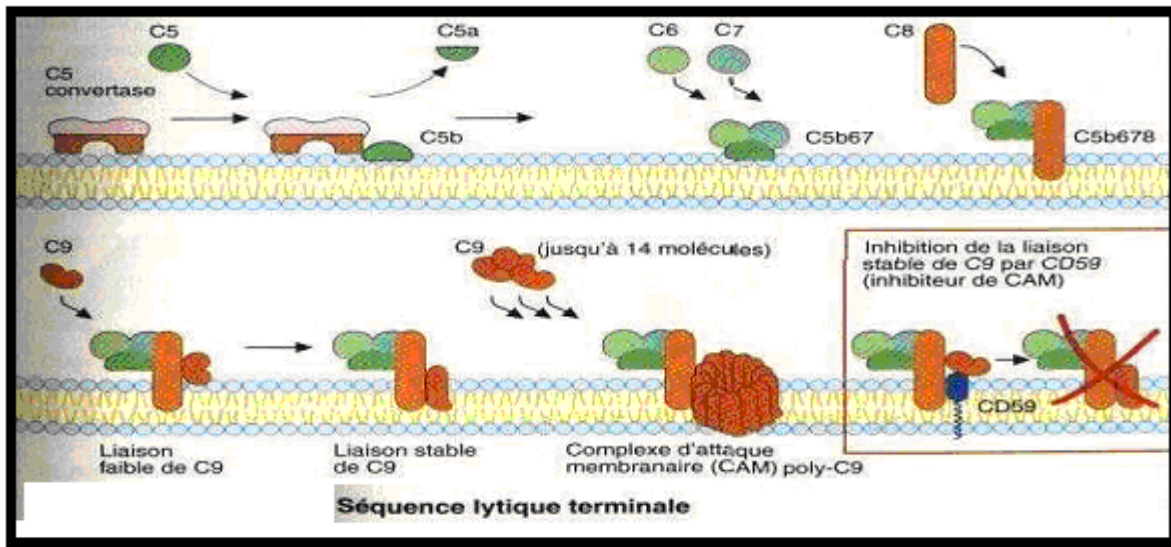
L'association d'autres fragments C3b préexistants au complexe C3bBb aboutit à la formation de la C5 convertase de la voie alternative (C3bBb3b). Ce complexe se lie au C5 et commence ainsi la formation du complexe d'attaque membranaire (CAM).



Chapitre 06 : système du complément

4- Formation du complexe d'attaque membranaire (CAM): étape final commune séquence lytique

La molécule de C5b se lie à une molécule de C6 et le complexe C5bC6 se lie alors à une molécule de C7 et n'acquiert son action cytolytique définitive que par réunion de C8 et la polymérisation de C9 pour former un cylindre creux de 15 nm de long et 10nm de diamètre. Ce cylindre perturbera la double couche lipidique, ce qui permet le libre-échange d'H₂O entraînant ainsi une lyse cellulaire.



5- Activités biologique du complément

Trois grandes fonctions sont attribuables au complément :

5-1- L'opsonisation : le fragment C3b du complément vient s'attacher de façon covalente à la surface des bactéries (de façon dépendante des anticorps dans la voie classique ou indépendante de q anticorps dans la voie alterne). Les bactéries ainsi recouvertes de C3b sont phagocytées plus efficacement par les macrophages (implication de récepteur au complément).

5-2- L'inflammation : les fragments C3a, C4a, C5a (ou anaphylatoxine) se fixent à des récepteurs au complément présents sur les mastocytes et les neutrophiles. Dans le premier cas, cela conduit à la dégranulation des mastocytes (c-à-d. le relâchement du contenu des granules de mastocytes dans le compartiment extracellulaire) ces granules contiennent eux même des molécules proinflammatoires telles que l'histamine. Dans le second cas, on a un chimiotactisme (c-à-d une attraction) des neutrophiles vers le foyer infectieux.

5-3- La lyse : les fragments C6-C9 forment le complexe d'attaque membranaire CAM qui perce la paroi et la membrane de bactéries. Ce mode d'action du complément ne nécessite pas l'implication des récepteurs au complément.