

## Système du complément

### **Introduction**

La lyse de cellules ou de bactéries par des anticorps nécessite une action «complémentaire» du sérum. Cette activité du sérum est due à un groupe de protéases appelées composantes du complément. Les activités biologiques de ce système portent à la fois sur l'immunité innée et adaptative.

### **I- Composants du complément**

Les protéines et les glycoprotéines qui composent le système du complément sont essentiellement synthétisées par les hépatocytes du foie, bien que des quantités significatives en soient aussi produites par les monocytes du sang, les macrophages des tissus et les cellules épithéliales des tractus gastro-intestinal et génito-urinaire. Ces constituants représentent 5 % (en poids) de la fraction globulinique du sérum. La plupart d'entre eux circulent dans le sérum sous une forme fonctionnellement inactive, ces proenzymes, ou *zymogènes*, sont inactifs jusqu'à ce qu'un clivage protéolytique élimine un fragment inhibiteur et expose le site actif. La séquence des réactions du complément commence par une cascade enzymatique.

Les composants du complément sont désignés par des numéros (C1-C9), par des symboles littéraux (par exemple, le facteur D) ou par des noms courants (par exemple, le facteur de restriction homologue). Les fragments peptidiques formés par l'activation d'un composant sont dénommés par des lettres minuscules. Dans la plupart des cas, le plus petit fragment résultant du clivage d'un composant est désigné par « a » et le plus gros par « b » (par exemple, le C3a, le C3b ; remarquer que le C2 est une exception : C2a est le plus gros fragment du clivage). Les plus gros fragments se lient à la cible près du site d'activation tandis que les plus petits diffusent loin du site et peuvent initier des réponses inflammatoires localisées par liaison à des récepteurs spécifiques. Les fragments du complément entrent en interaction avec un autre fragment pour former des complexes fonctionnels. Ces derniers, doués d'une activité enzymatique, sont surlignés (par exemple, le  $\overline{C4b2a}$ , le  $\overline{C3bBb}$ ).

### **II- Activation du complément**

On connaît trois voies d'activation du complément; 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.

#### **II-1-La voie classique est anticorps-dépendante :**

Les immunoglobulines agrégées, telles que celles des complexes immuns, possèdent une affinité élevée pour le fragment Clq de la protéine Cl fixant les mannanes. Cette fixation de Clq change la conformation de Cl et entraîne une activation de C1 r et C1 s, qui clivent 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 Cl s 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 (figure A).

## **II-2-La voie alternative ne nécessite pas d'anticorps :**

L'hydrolyse 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*. Ce dernier complexe est stabilisé par la fixation de la properdine (P). Le complexe ainsi stabilisé amplifie le processus de clivage de C3. L'association d'autres fragments C3b au complexe C3bBb aboutit à la formation de la *C5 convertase* de la voie alternative (*C3bBb3b* (figure A)).

## **II-3-La voie des lectines est activée par la liaison de protéines à des surfaces microbiennes**

Les lectines sont des protéines qui reconnaissent et lient spécifiquement des carbohydrates. Comme les lectines qui activent le complément se lient à des résidus contenant des résidus mannose, cette voie a été appelée « la voie des MBLectine » (MBL de *mannose-binding lectin*). La voie lectine, comme la voie alterne, ne dépend pas d'anticorps pour son activation. Cependant son mécanisme ressemble plus à celui de la voie classique, parce qu'après l'initiation, il conduit, à travers l'activation du C4 et du C2, à la production de protéines du complément actives

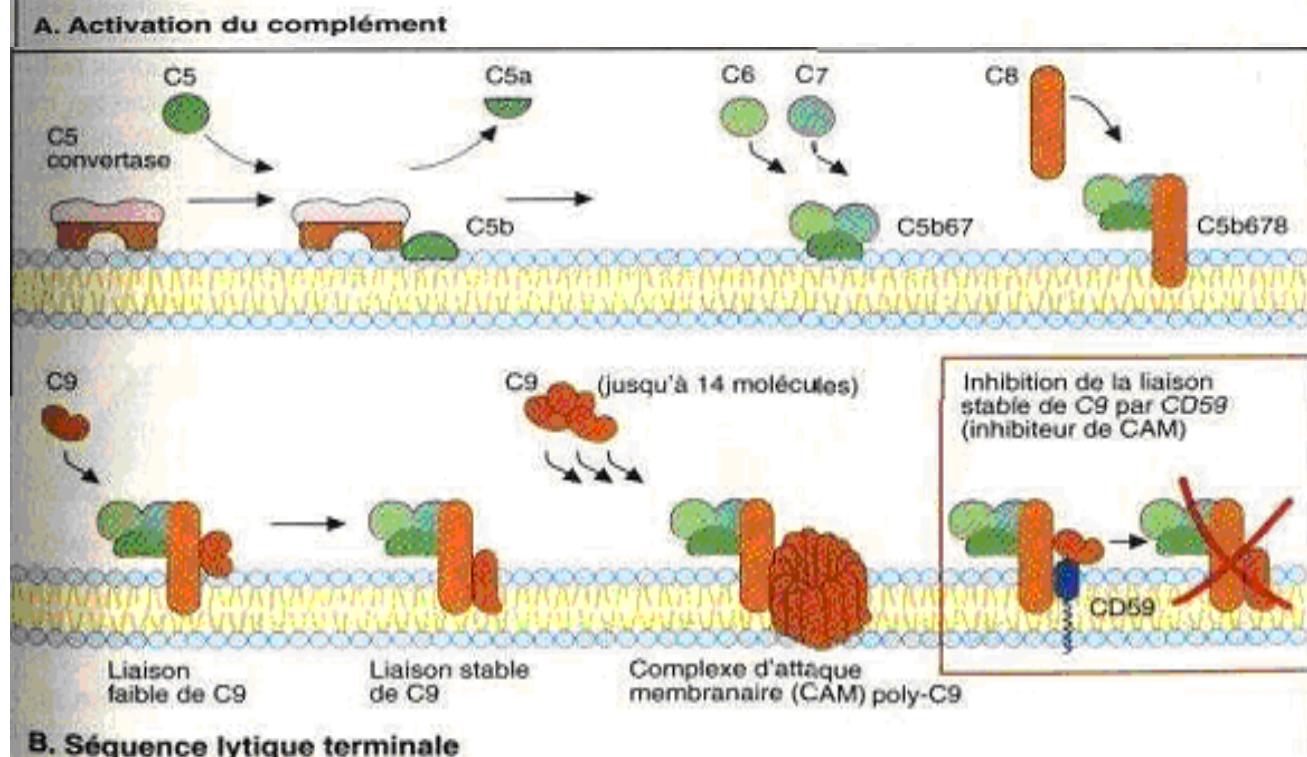
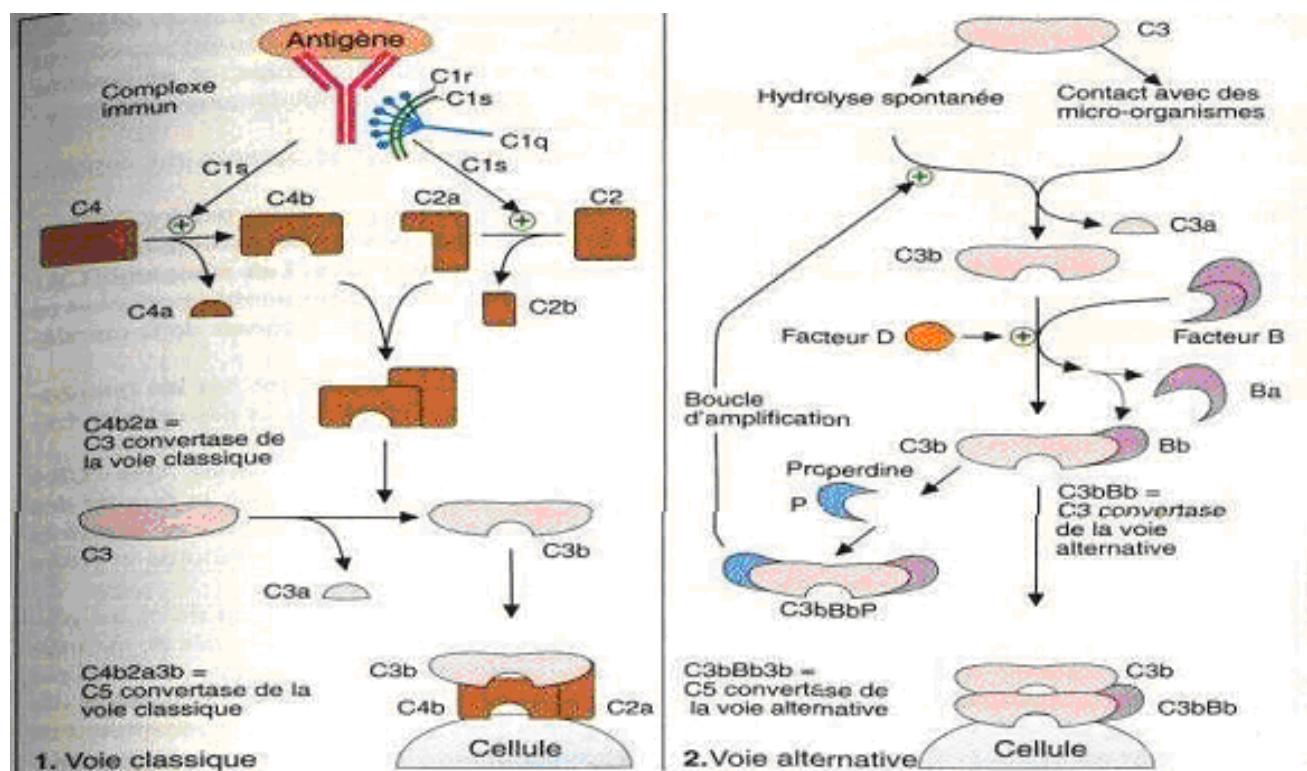
Cette voie est activée par la fixation d'une lectine spécifique du mannose (MBL) à des résidus mannose de glycoprotéines ou de carbohydrates à la surface de microorganismes comme des bactéries (*Salmonellose*, *Listeria*, et *Neisseria*) et des champignons (*Cryptocoques neoformans* et *Candida albicans*) et certains virus (HIV et le virus respiratoire syncytial). Les cellules humaines normales ont des résidus sucrés reconnus par MBL mais recouverts d'acide sialique et ne sont donc pas des surfaces activatrices.

La MBL, membre de la famille des collectines, est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation et sa concentration augmente au cours de la réponse inflammatoire. Sa fonction dans la voie du complément est semblable à celle du Cl q auquel elle ressemble structuralement. Après que la MBL se soit liée aux carbohydrates d'une cellule ou d'un pathogène, des sérine-protéases associées à la MBL, ou MASP (de *MBL-associated serine proteases*, MASP1 et MASP2) se lient à MBL. Le complexe actif formé par cette association provoque l'association et le clivage du C4 et du C2. Les MASP ont une structure qui ressemble à celle du C1r et Cl s et imite les activités de ces derniers. Ce moyen d'activer des composants C2-C4 pour former une C5 convertase sans qu'une liaison à un anticorps spécifique soit nécessaire, représente un important mécanisme de défense naturelle (innée) comparable à la voie alterne, mais utilisant des éléments de la voie classique à l'exception des protéines Cl.

## **III- Séquence lytique terminale**

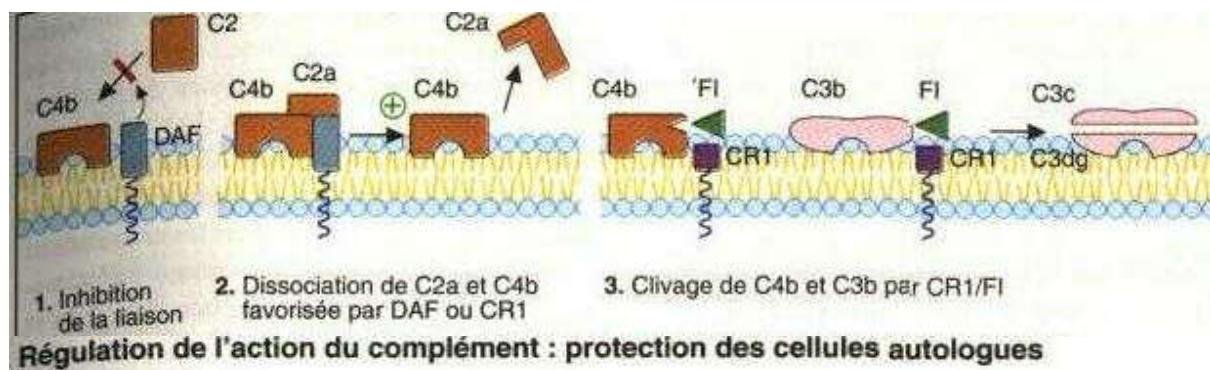
Les trois voies d'activation du complément mènent donc à la formation de C5 convertases protéolytiques. Le fragment C3b trouvé dans ces trois complexes fixe et clive la protéine C5, produisant les fragments 5a et 5b. C5b s'associe aux protéines du complément C6 et C7. Le complexe trimoléculaire C5b67 est hydrophobe et s'intègre dans la membrane cellulaire lipidique. Finalement, les protéines du complément C8 et C9 se fixent au complexe, générant ainsi les complexes *C5b6789* ou *C5b-C9*. C9 forme un complexe polymérique comportant jusqu'à 14 monomères. Le complexe complet est appelé *complexe d'attaque membranaire (CAM)* et forme des pores dans la membrane. Les cellules somatiques sont protégées contre l'attaque de ce complexe par certaines protéines de surface. Par exemple, la protéine CD59 est liée à la membrane cellulaire par une *ancre glycoprophosphohpidique (GPL)*; les molécules GPI-ancrées sont « solubles » dans la membrane lipidique et possèdent une mobilité latérale élevée. CD59 inhibe l'insertion et la polymérisation de

C9. Une fonction altérée des protéines GPI-ancrées peut mener à une hypersensibilité des erythrocytes vis-à-vis de la lyse par le complément autologue (Figure B).



#### IV- Régulation de l'action du complément

Certaines protéines du sérum préviennent les attaques des cellules autologues par le complément. Par exemple, *l'inhibiteur de Cl* neutralise l'activité protéolytique de C1r et de C1s. D'autres protéines régulant l'action du complément ont été décrites : le facteur **DAF** accélérant la dégradation du complément (*decay accelerating factor*) et **CRI**, le *récepteur du complément de type 1*. DAF inhibe d'une part la fixation de C2 à C4b et favorise d'autre part la dissociation de complexes C4b2a préformés. Les effets de CRI ressemblent à ceux de DAF; de plus, CRI accroît le clivage de C4b par l'enzyme *facteur 1* (FI). FI peut également couper C3b à plusieurs endroits, produisant d'abord le fragment intermédiaire iC3b et finalement les fragments C3c et C3dg. Ce dernier reste fixé à la membrane cellulaire. Ce dernier clivage implique une collaboration de FI avec CRI (figure C).



#### V- Conséquences biologiques de l'activation du complément

##### V- I- Le complexe d'attaque membranaire peut lyser un large spectre de cellules

Le complexe d'attaque membranaire formé par l'activation du complément est capable de lyser des bactéries Gram négatif, des parasites, des virus, des érythrocytes et des cellules nucléées. Toutefois beaucoup de cellules peuvent échapper à la lyse par le complément comme les bactéries à Gram positif, les cellules tumorales (cellules nucléées).

##### V- II- Les produits du clivage des composants du complément participent à l'inflammation

Différents peptides générés lors de la formation du CAM jouent un rôle décisif dans le développement d'une réponse inflammatoire efficace. Les plus petits fragments résultant du clivage du complément, le C3a, le C4a et le C5a, appelés anaphylatoxines, se lient aux récepteurs des mastocytes et des basophiles du sang et induisent une dégranulation avec libération d'histamine et d'autres médiateurs pharmacologiquement actifs. Les anaphylatoxines provoquent la contraction des muscles lisses et augmentent la perméabilité vasculaire. L'activation du système du complément a donc pour résultat un influx des fluides qui transportent des anticorps et des cellules phagocytaires vers le site d'entrée de l'antigène.

##### V- III- La fixation de C3b et C4b facilite l'opsonisation

Le C3b est l'opsonine majeure du système du complément, bien que le C4b et le iC3b aient aussi une activité d'opsonisation. L'amplification qui apparaît avec l'activation du C3 a pour résultat de recouvrir de C3b les complexes immuns et les antigènes particulaires. Les cellules phagocytaires, ainsi que certaines autres cellules, expriment des récepteurs du complément (CR1, CR3 et CR4) qui se lient au C3b, au C4b ou à l'iC3b. Lorsque l'antigène a été recouvert de C3b au cours de l'activation du complément, l'antigène recouvert se fixe aux cellules porteuses du CR1. Lorsque la cellule est un phagocyte (par exemple, un neutrophile, un monocyte ou un macrophage), la phagocytose est intensifiée. L'activation des cellules phagocytaires par différents agents, y compris l'anaphylatoxine

C5a, augmente le nombre des CR1 de 5 000 sur les phagocytes au repos à 50 000 sur les cellules activées, ce qui facilite grandement leur phagocytose de l'antigène recouvert de C3b.

#### ***V- IV- Le système du complément neutralise l'infection virale***

Le système du complément joue un rôle important dans la défense de l'hôte en neutralisant le pouvoir infectieux des virus. Certains virus (par exemple, les rétrovirus, le virus d'Epstein-Barr, le virus de la maladie de Newcastle et le virus de la rubéole) peuvent activer les voies alterne, lectine ou même classique en l'absence d'anticorps.

Le système du complément médie la neutralisation virale par de nombreux mécanismes. Un certain degré de neutralisation est atteint par la formation de gros agrégats viraux, simplement parce que ces derniers réduisent le nombre global des particules infectieuses.

#### ***V- V- Le système du complément élimine les complexes de la circulation***

Les complexes immuns comportant des protéines du complément sont éliminés de la circulation avec une grande efficacité, surtout par phagocytose par des cellules exprimant les récepteurs du complément.