

LA PHYSIOPATHOLOGIE DU SYSTÈME DU COMPLÉMENT

Dr. Naci D.

References pour le cours:
Abbes and Roitt's textbooks
Dr. Zemouli Y. Univ. Constantine

21 Mars 2024



Introduction

Le système du complément

EXPLORATION DU SYSTÈME DU COMPLÉMENT



Jules Bordet
Pris Nobel 1919

1889

20 Protéines

1990s

30 Protéines

2000

35 Protéines

2006

>36 Protéines

2010

Certaines sont impliquées dans **l'activation** de la cascade enzymatique,

d'autres dans la **régulation** de cette cascade, afin d'empêcher des effets potentiellement néfastes pour les cellules de l'hôte,

alors que certaines autres sont des **récepteurs** membranaires de composantes ou de fragments de composantes du complément.

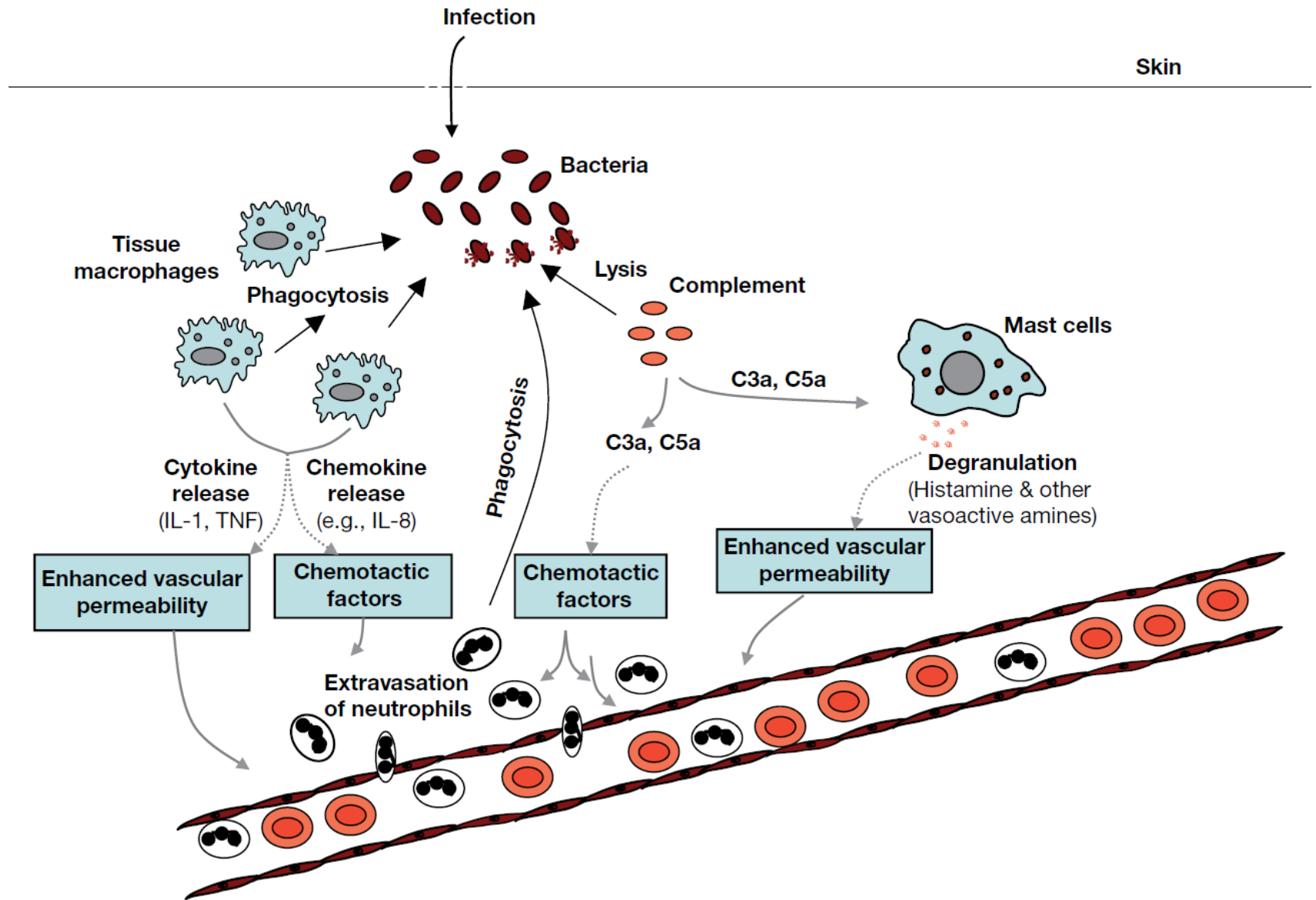


Figure 1.13 The acute inflammatory reaction.

Présentation du système du complément

- Le système du complément représente la **composante humorale de l'immunité innée**.
- C'est un système composé de plus de 50 protéines thermolabiles dont certaines sont **solubles** et d'autres sont **membranaires**.
- Les protéines du complément sont synthétisées **essentiellement par le foie**.
- Toutefois, un nombre de cellules extrahépatiques synthétisent certaines protéines du système. Il s'agit **des monocytes/macrophages**, des cellules épithéliales, des adipocytes, des cellules endothéliales, des fibroblastes, des lymphocytes T et B,.....

Présentation du système du complément

- Les protéines du système du complément se répartissent en :
 - **Protéines effectrices** impliquées directement dans les voies d'activation du complément.
 - **Protéines régulatrices**.
 - **Récepteurs membranaires** pour les différentes fractions du système du complément.
- Dans l'exercice de ses fonctions immunitaires, le système du complément **s'active en cascade biochimique**. Les protéines effectrices de ce système possèdent **une activité enzymatique** qui ne se manifeste qu'après activation. Cette dernière peut avoir lieu soit en phase fluide soit à la surface de cellules ou de tissus.

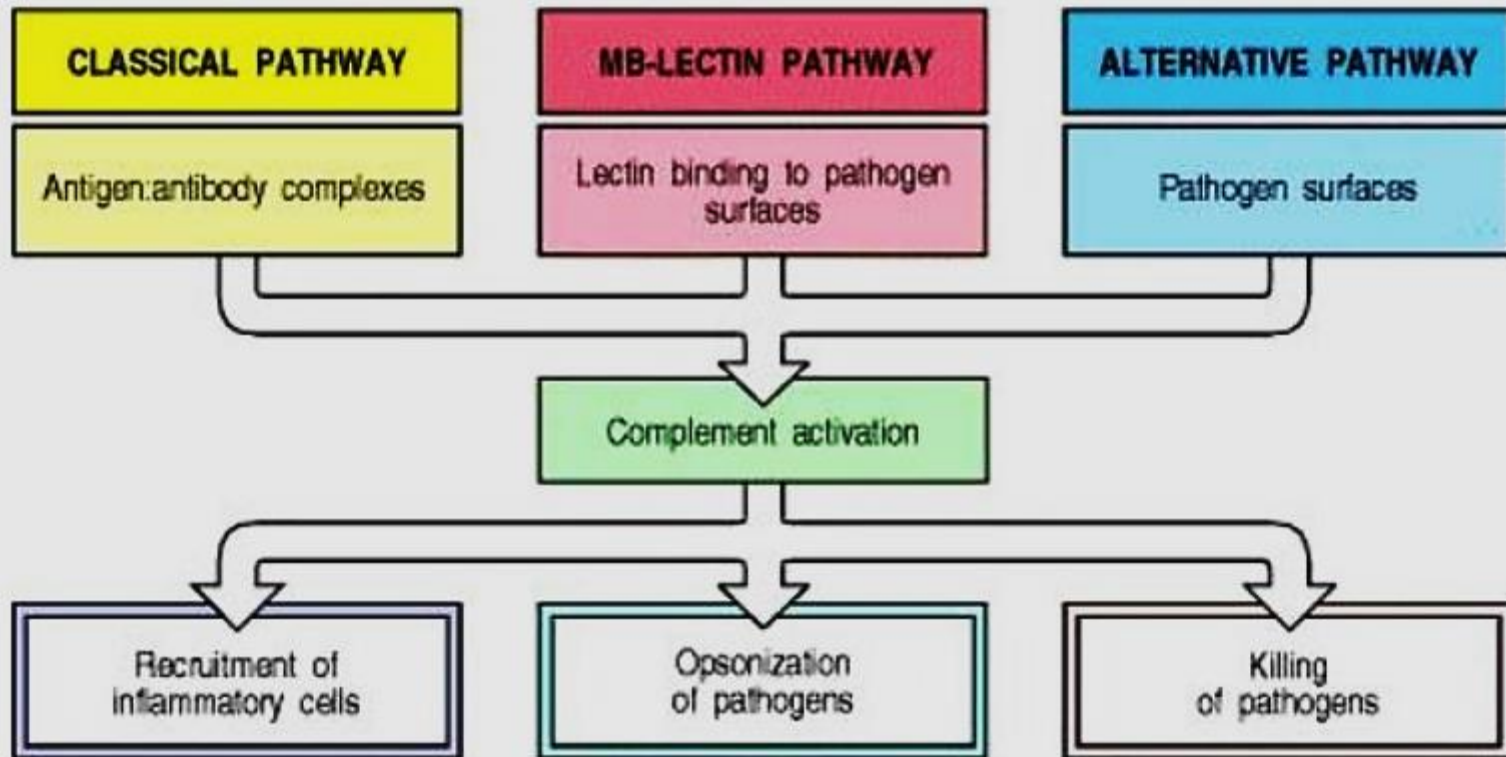
II- Nomenclature

- La majeure partie des protéines impliquées dans les voies métaboliques effectrices sont désignées **par la lettre C en majuscule suivie d'un chiffre**, ex : **C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9**.
- D'autres protéines du complément sont désignées par l'appellation « facteur » comme le **facteur D, le facteur B**.
- Quand la **protéine est activée**, on ajoute une barre horizontale sur son nom, ex : C1r, et on lit C1r activé.
- Quand une **protéine est clivée**, les fragments qui en résultent ayant des tailles différentes sont désignés par des lettres en minuscule ajoutées en suffixe, ex : C4a, C4b,..... D'une manière générale, **le petit fragment est désigné par la lettre « a » alors que le gros fragment est désigné par la lettre « b », le contraire est valable uniquement avec la fraction C2**.
- Cas particulier du **complexe C1** ; les suffixes désignent les sous-unités et non des fragments ; **C1q, C1r, C1s**

Les voies d'activation

- Une activation en cascade des protéines du complément conduisant au dégagement des sites actifs masqués sur les protéines avant dégradation.
- Il existe trois voies d'activation du système du complément:
 1. la voie classique
 2. la voie alterne
 3. la voie des lectines.
- Ces trois voies ont des **points de départ différents** mais qui se rejoignent dans la **voie terminale commune** aboutissant à la formation du complexe d'attaque membranaire.

Complement Activation Pathways



La voie classique

Les activateurs de la voie classique:

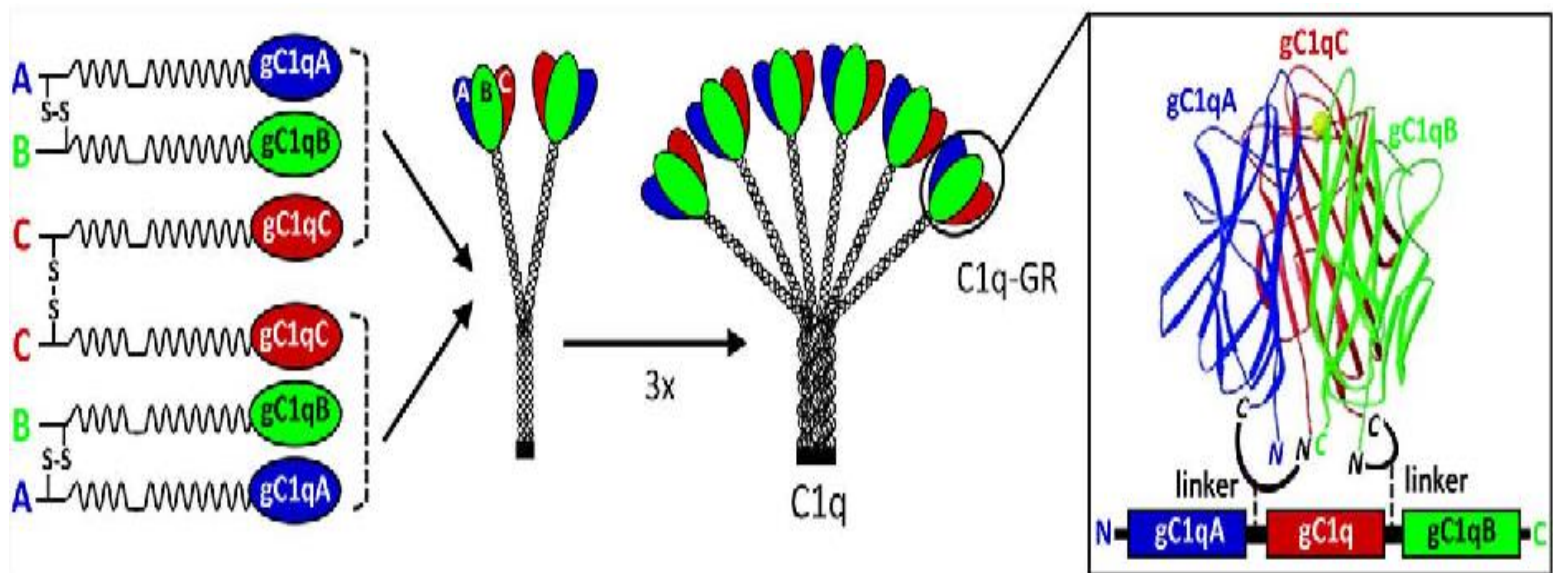
- Essentiellement, les complexes immuns (complexe Ag-AC) dont l'anticorps est **une IgM ou IgG** (IgG1, IgG3).
- **la CRP complexée à ses ligands,**
- certaines bactéries à gram négatif
- et certains virus,
- les corps apoptotiques et nécrotiques
- ainsi que la pentaxine peuvent activer cette voie.

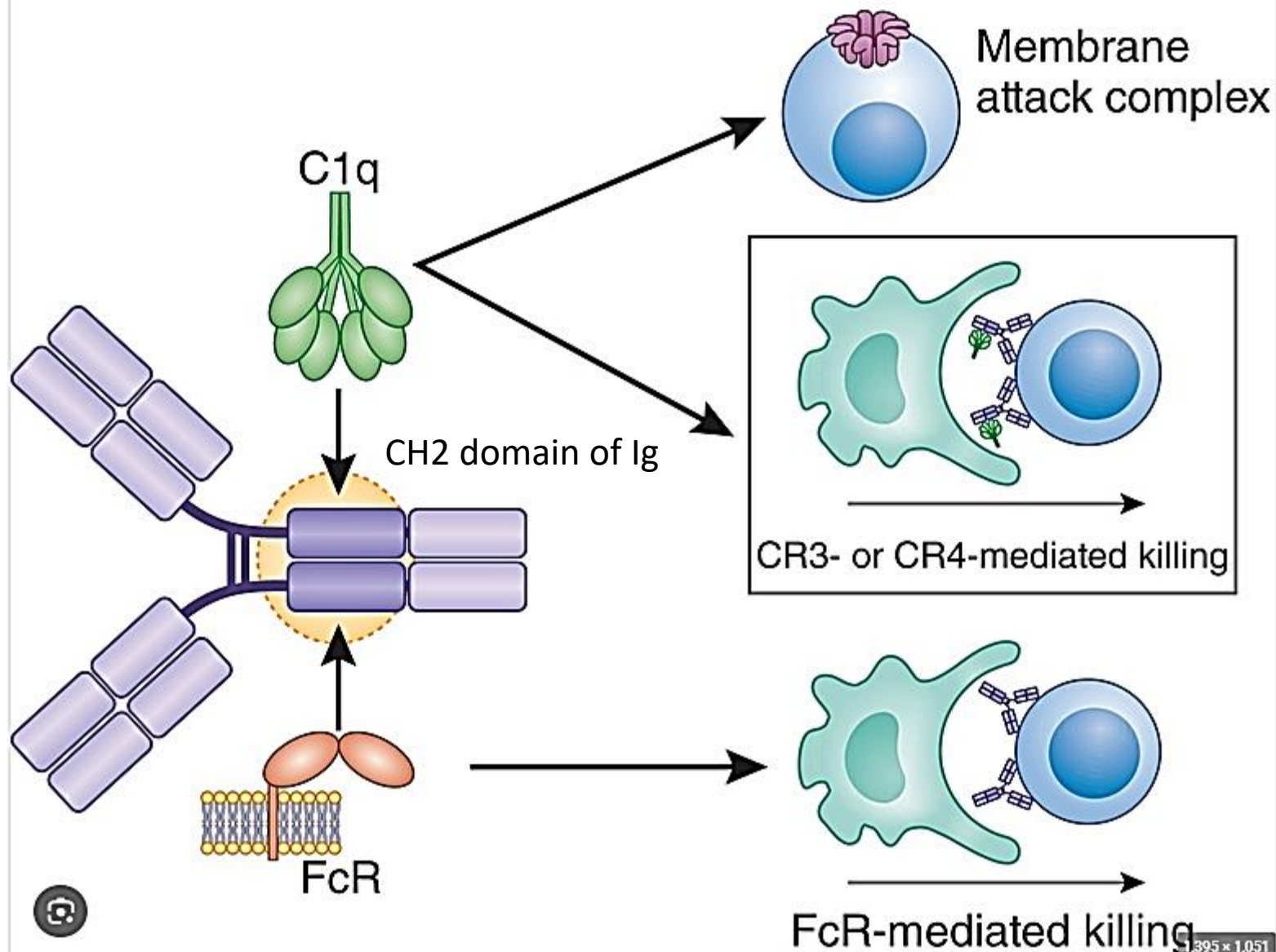
La voie classique

Les protéines de la voie classique:

1. C1 (C1q, C1r, C1s)
2. C2
3. C4
4. C3
5. avec les protéines de la voie terminale commune C5, C6, C7, C8, C9.

Structure du C1q





La cascade d'activation de la voie classique

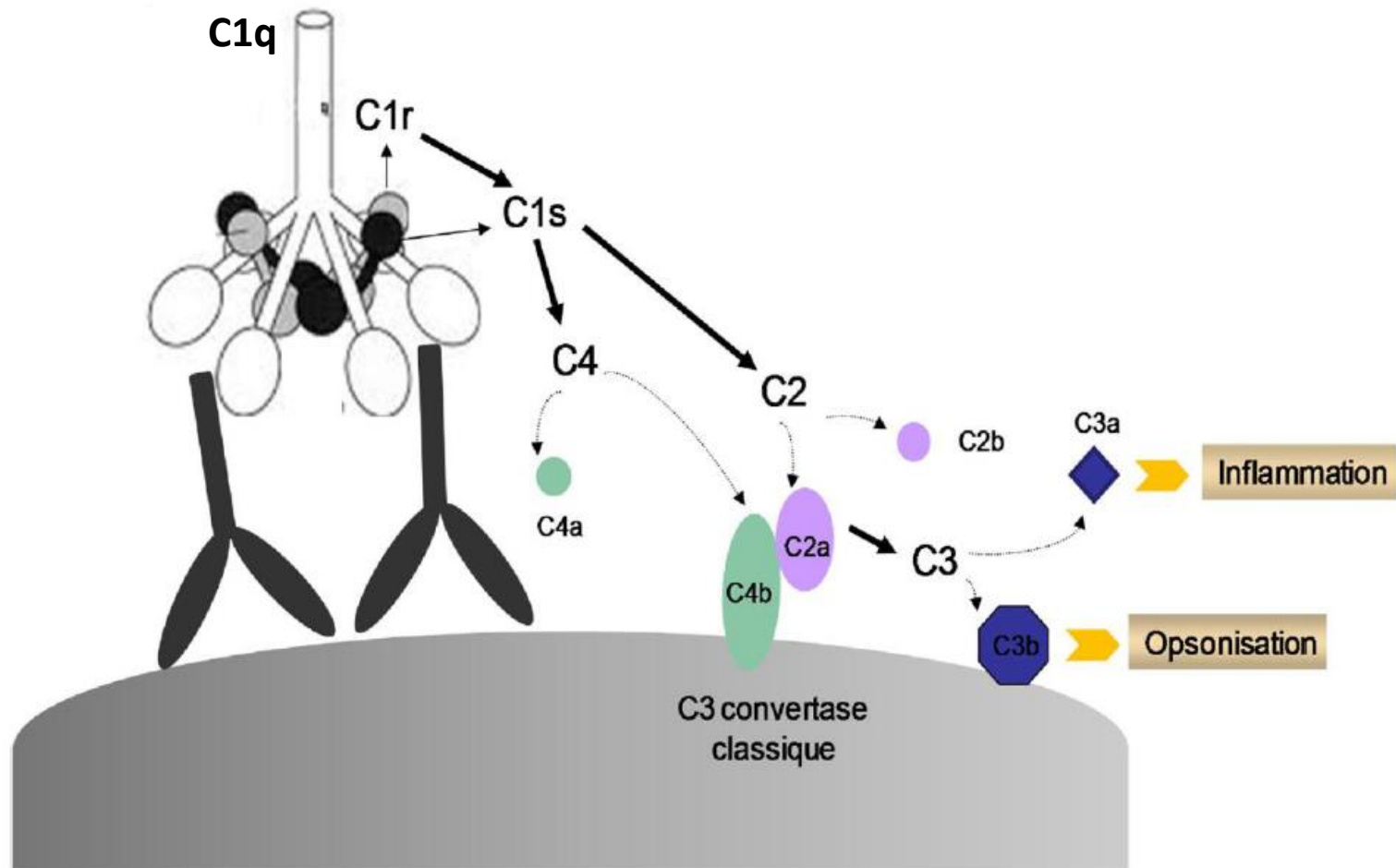


Figure 1: Cascade d'activation de la voie classique

La voie alterne

Les protéines de la voie alterne
sont:

- $C3_{H_2O}$,
- facteur B (FB),
- facteur D (FD)
- avec les protéines de la voie terminale commune C5, C6, C7, C8, C9.

Les activateurs de la voie alterne:

- ne nécessite pas la présence d'anticorps.
- activation directe en contact avec les pathogènes (bactéries, les virus, les parasites et les champignons).
- globules rouges xénogéniques (GR des espèces autre que l'Homme (ex : le lapin)),
- les cellules infectées par les virus,
- les IgA agrégés.

La cascade d'activation de la voie alterne

Deux situations :

- Présence de fragment C3b généré lors de l'activation du système du complément par **une autre voie (classique, lectine)**
- ➤ **Processus du tick over** qui est un processus de l'immunité innée tendant à former la C3 convertase alterne d'initiation C3_(H₂O)Bb.

Le tick over est assuré grâce à une caractéristique que possède le C3 et qui lui permet de s'hydrolyser spontanément en phase fluide pour former la C3_{H₂O} qui ressemble au C3b (C3b-like). Cependant, cette hydrolyse est réversible en absence d'activateur. Mais, en présence d'activateur, la C3_{H₂O} se fixe à lui, et elle initie la cascade biochimique de la voie alterne.

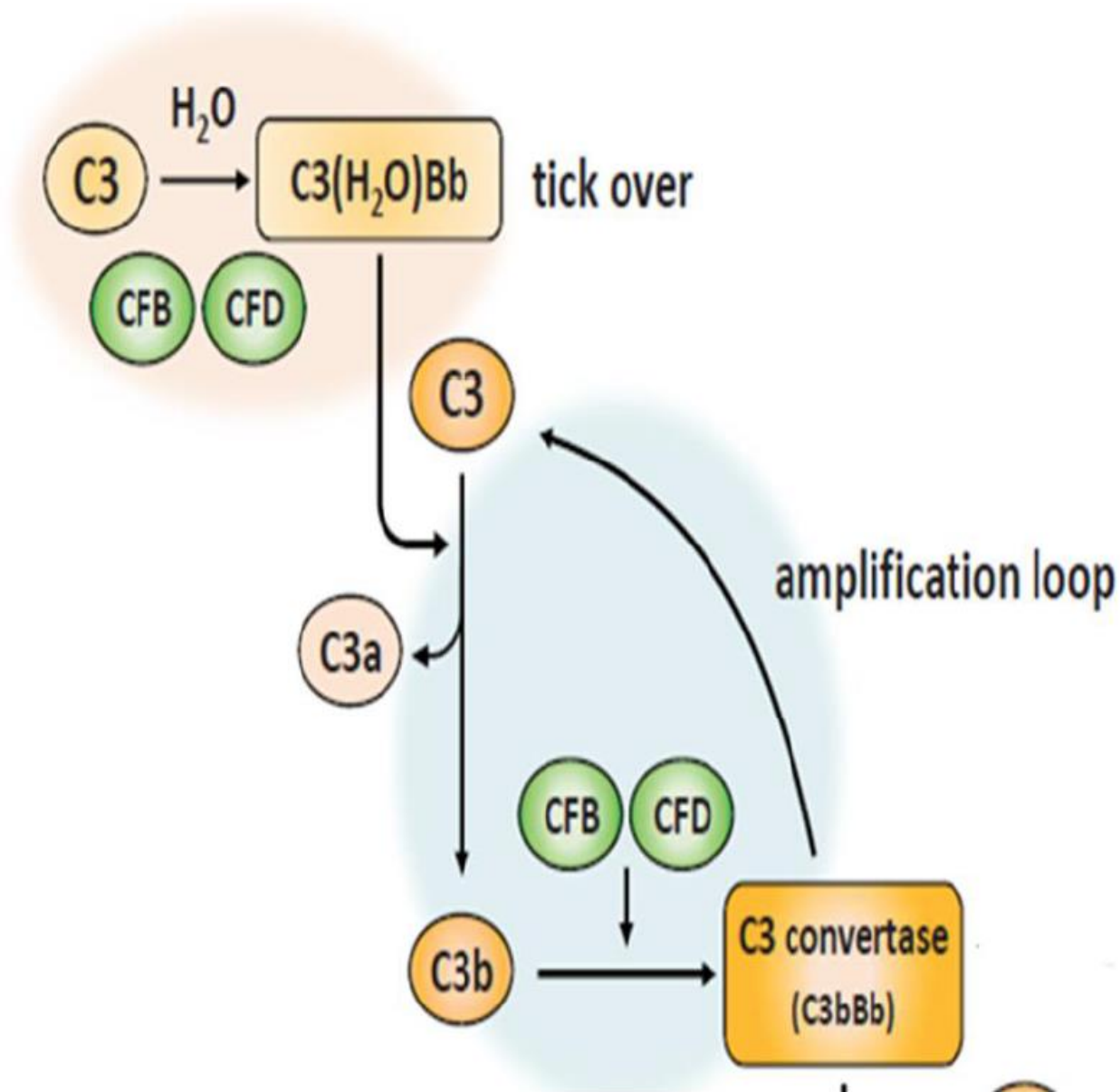


Figure 2: Activation de la voie alterne

La voie des lectines

Elle est activée directement par :

- Les micro-organismes qui exposent sur leurs membranes soit des **résidus mannoses** ou **N-acétylglucosamines en position terminale des carbohydrates membranaires**
- soit des **groupes acetyl (acétylglycine, acétylcystéine, acetylcholine)**
- **Les corps apoptotiques**

Les protéines de la voie des lectines

- **Les collectines** : renferment la Mannose binding lectin (MBL) et la collectine LK (CL-LK)

- **Les ficolines 1, 2 et 3**

Chaque molécule collectine ou ficoline est associée à deux protéines MASP (**MBL associated protein**) MASP-1 et MASP-2.

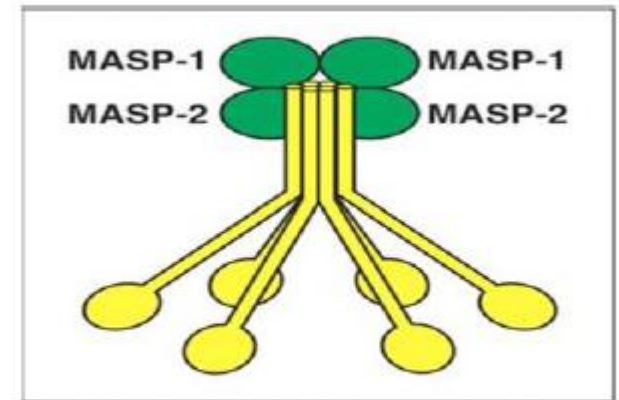


Figure 3: complexe MBL/MASP

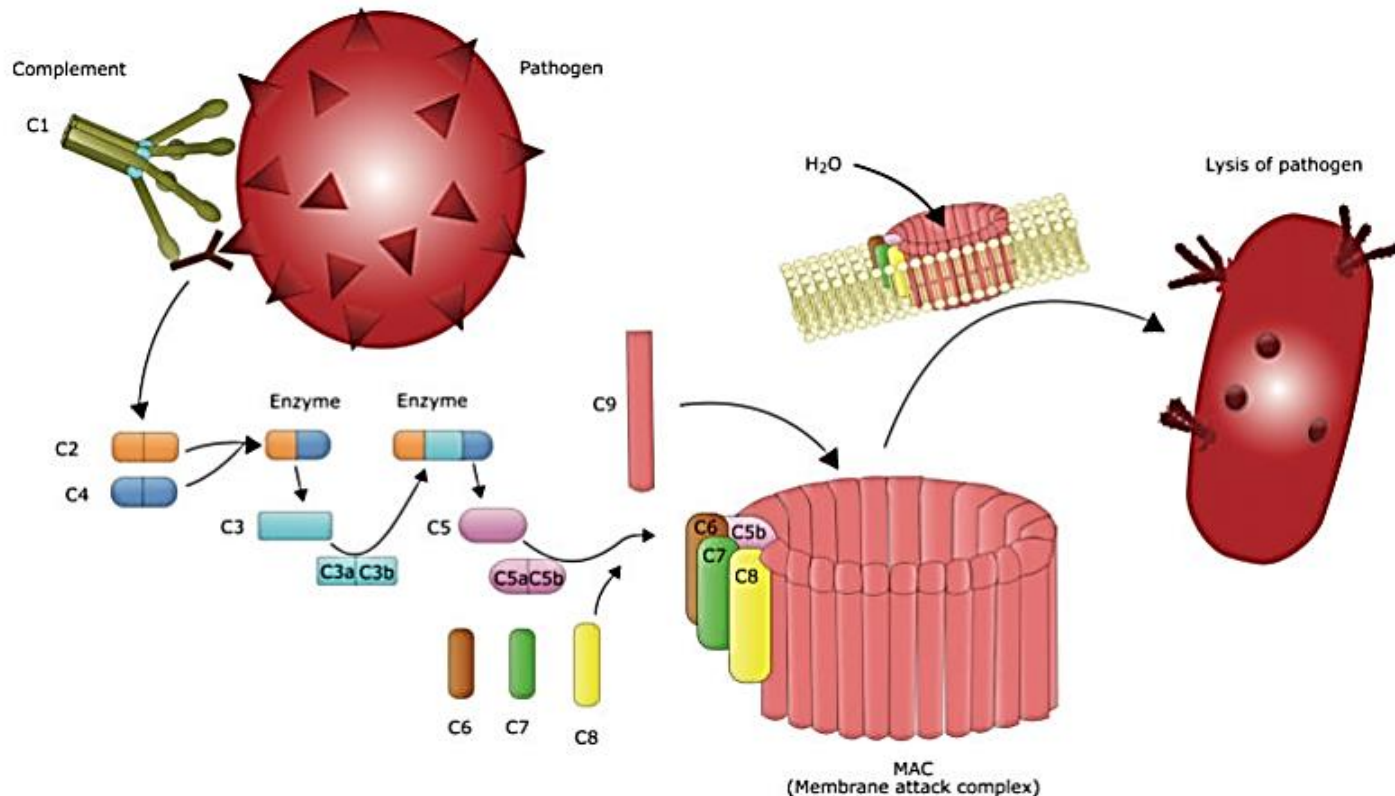
Le complexe MBL/MASP ressemble au complexe C1.

- **C2, C4, C3**

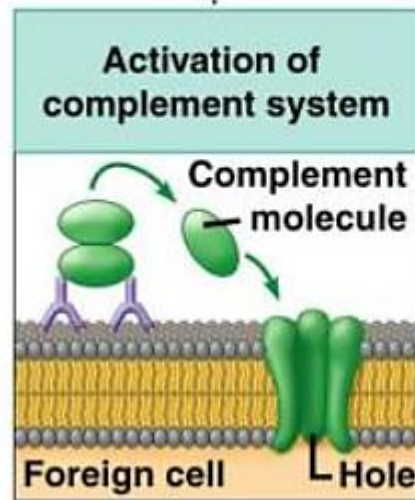
- Les protéines de la voie terminale commune C5, C6, C7, C8 et C9.

La voie terminale commune

- Renferme les proteines C5, C6, C7, C8, C9
- Responsable de la formation du complexe d'attaque membranaire et lyse cellulaire osmotique

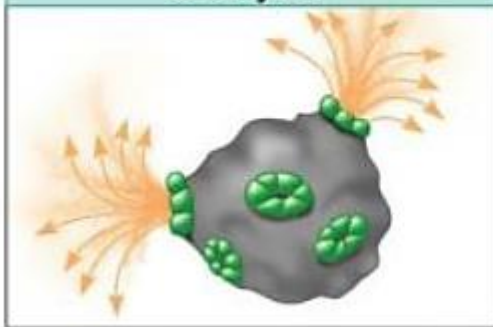


Consequences of Complement Activation

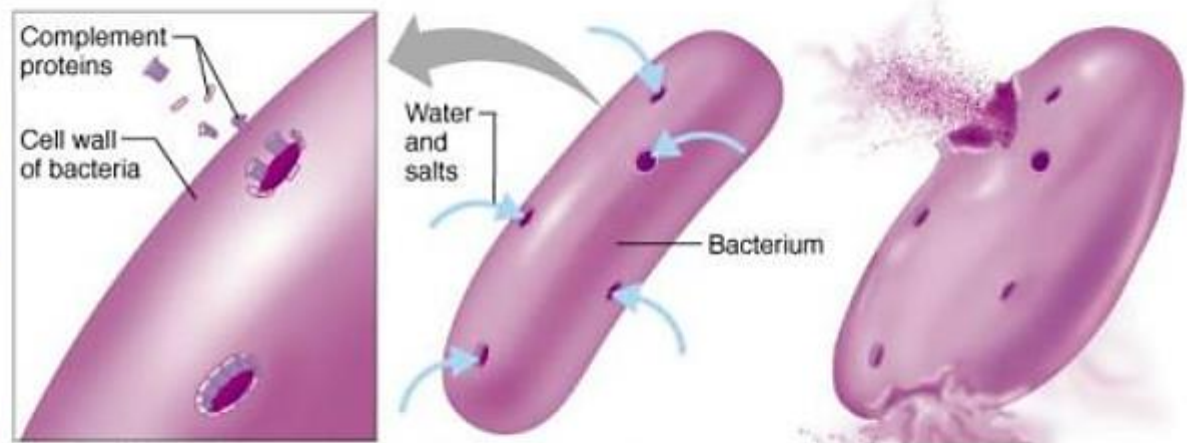


Leads to

Cell lysis



- The three complement pathways converge at the membrane-attack complex (MAC).



Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

Consequences of Complement Activation

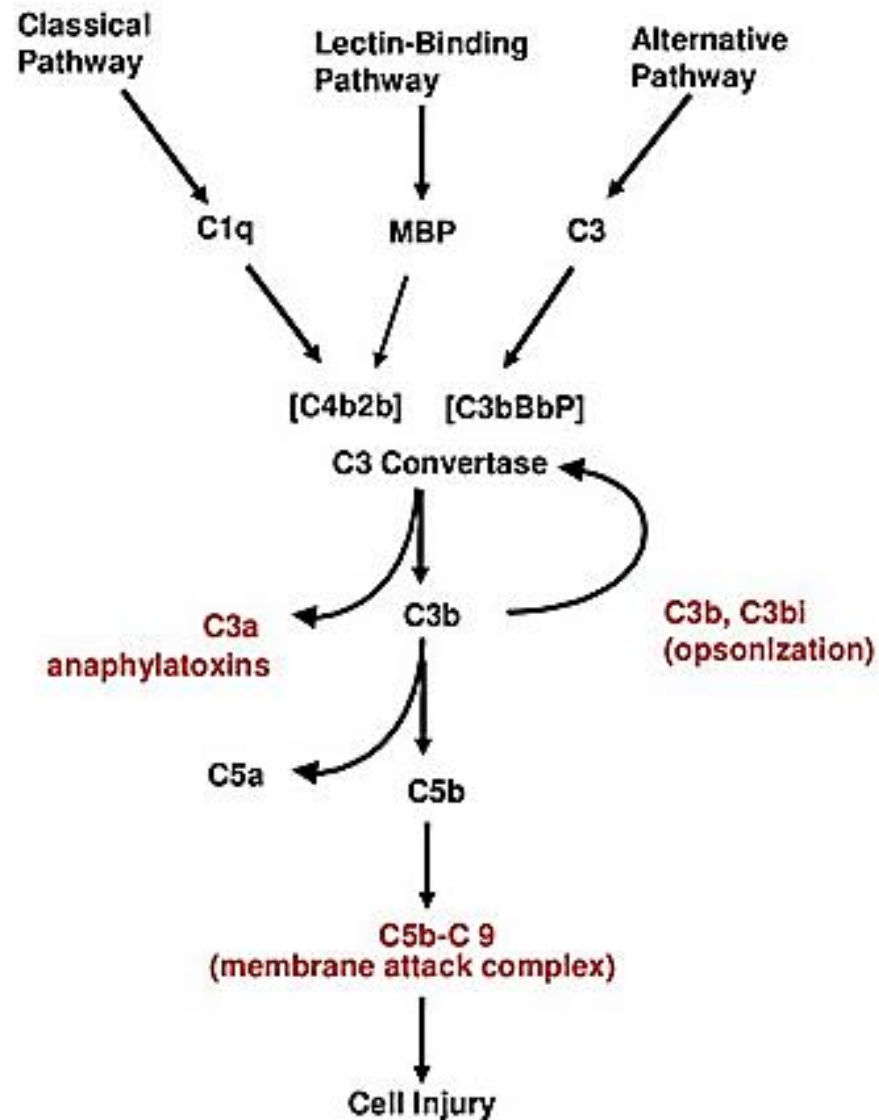


Figure 7-12a
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company



Figure 7-12b
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

SUMMARY OF COMPLEMENT ACTIVATION



The Complement System

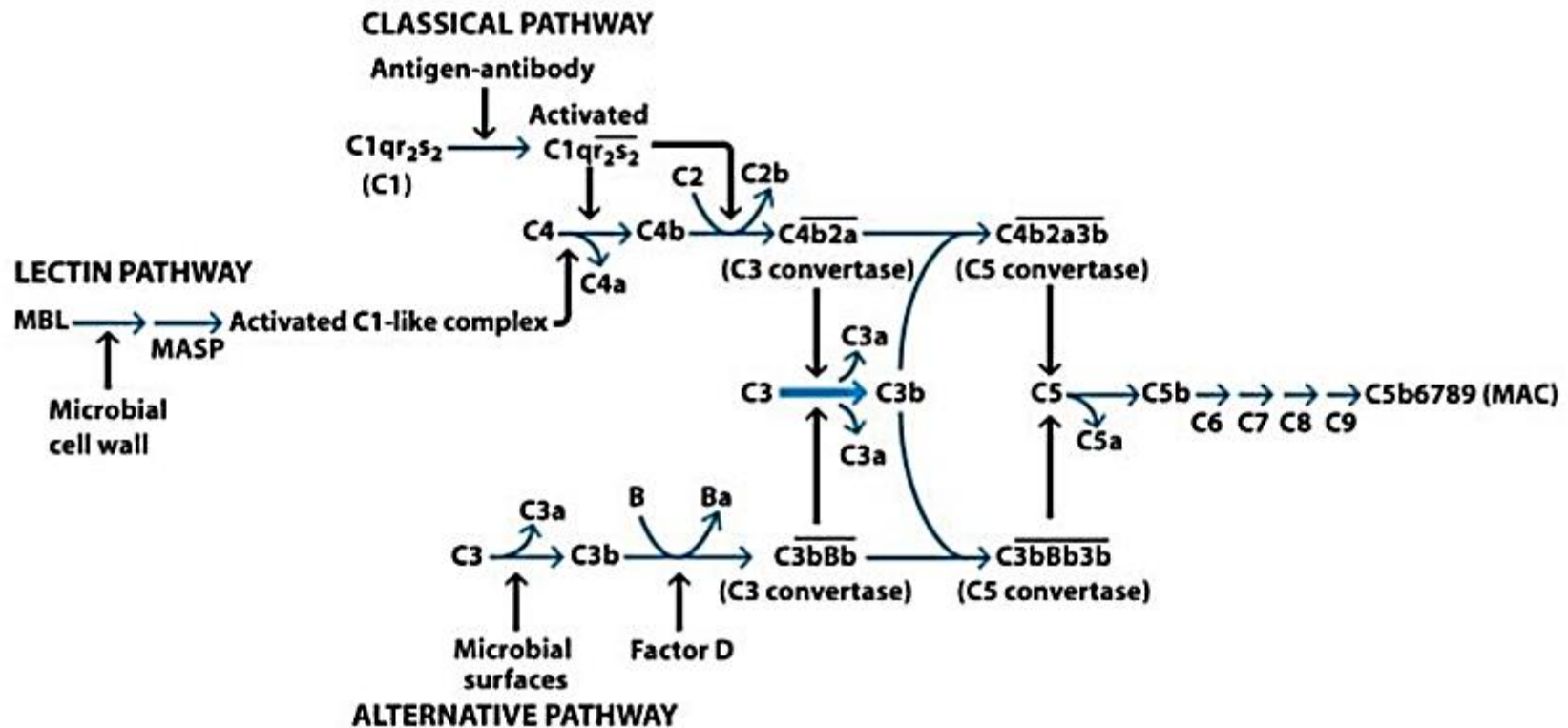


Figure 7-2
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

The Complement System



Complement Activation:

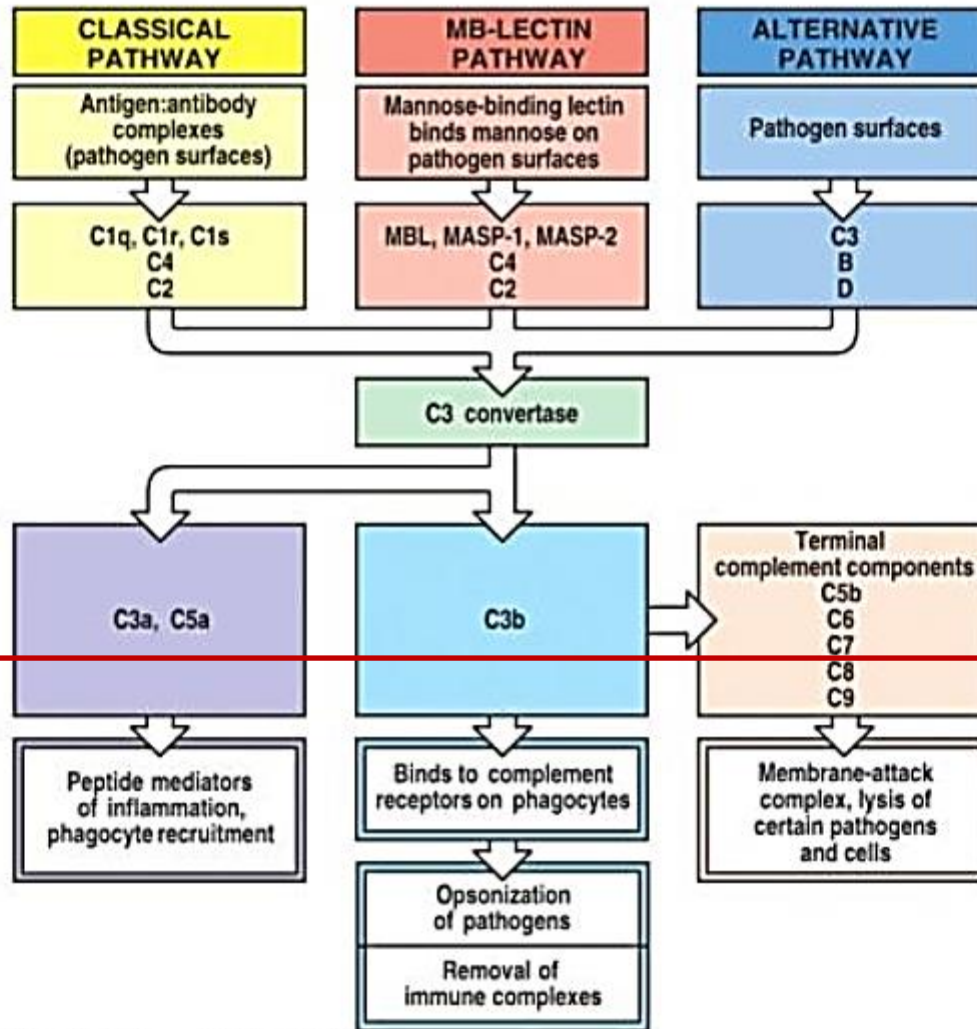


Figure 2.19 Immunobiology 6/e (© Garland Science 2005)

Les produits de l'activation du système du complément

Complexe d'attaque membranaire (CAM)

Permettant la lyse directe par le complément des cibles antigéniques.

Anaphylatoxines

Renfermant essentiellement **C3a et C5a**. Elles jouent un rôle clé dans les réactions inflammatoires par le recrutement des leucocytes et l'activation des mastocytes. 7

Opsonines

Renferment essentiellement le **C3b et ses produits de dégradation**. Les opsonines facilitent la phagocytose des pathogènes, des complexes immuns et des corps apoptotiques.

La régulation du système du complément

Intérêt

- Interférer avec l'initiation des cascades d'activation
- Limiter l'amplification des cascades d'activation
- Protéger **les tissus sains de l'hôte contre une activation excessive indésirable de la voie alterne.**

Les mécanismes de la régulation

Inhibition

Les régulateurs du système du complément qu'ils soient **membranaires ou solubles** agissent selon deux modes d'action principaux :

- **Dégradation des fragments actifs C3b et C4b en fragment inactifs**

Ce mécanisme est assuré d'un côté par le **facteur I** et de l'autre côté par un ensemble de régulateurs qui jouent le rôle du **cofacteur pour le FI** et marquent ainsi les protéines à dégrader.

- **Dissociation des convertases (decay accelerating activity)**

Régulation positive

Il y a un seul régulateur du système qui a une action positive **potentialisant**

l'activation au lieu de la limiter. Il s'agit de **la properdine qui stabilise la C3 convertase alterne d'initiation** permettant le déclenchement de la cascade d'activation de la voie alterne

Les mécanismes de la régulation

Les protéines régulatrices solubles de la voie classique et de la voie des lectines

- **C1inh** permet la dissociation du complexe **C1** en se liant aux molécules C1s et C1r sous forme d'un tétramère C1inh-C1r-C1s-C1inh.
- **C4bp** dissocie la **C3 convertase C4b2a** en se liant au C4b. Elle joue le rôle également de **cofacteur pour le facteur I (FI)** qui inhibe le C4b en le dégradant en fragments inactifs.

Les protéines régulatrices solubles de la voie alterne

Properdine: Stabilise la C3 convertase alterne d'initiation.

Facteur I: Dégradation du C3b

Facteur H: Cofacteur du facteur I pour la dégradation du C3b.

Les protéines régulatrices solubles de la voie commune

- Pour éviter l'assemblage du MAC à la surface des cellules saines.
- Il s'agit de la protéine S ou vitronectine et la protéine C ou clustrine.

Les inhibiteurs membranaires:

1. **Decay accelerating factor (DAF ou CD55)**: Elle dissocie les C3 et C5 convertases.
2. **CD59** inhibe l'assemblage du MAC.
3. **Membrane cofactor protein (MCP) ou le CD46**. Elle joue un rôle de cofacteur pour le facteur I et permet la dégradation de C3b et C4b.
4. **CR1** C'est un récepteur pour les fragments du complément C3b et ses fragments inactifs iC3b. Il joue le rôle d'inhibiteur du complément en exerçant en même temps la fonction cofactrice pour le FI permettant la dégradation du C3b et du C4b et la dissociation des convertases.

Regulation of the Complement System

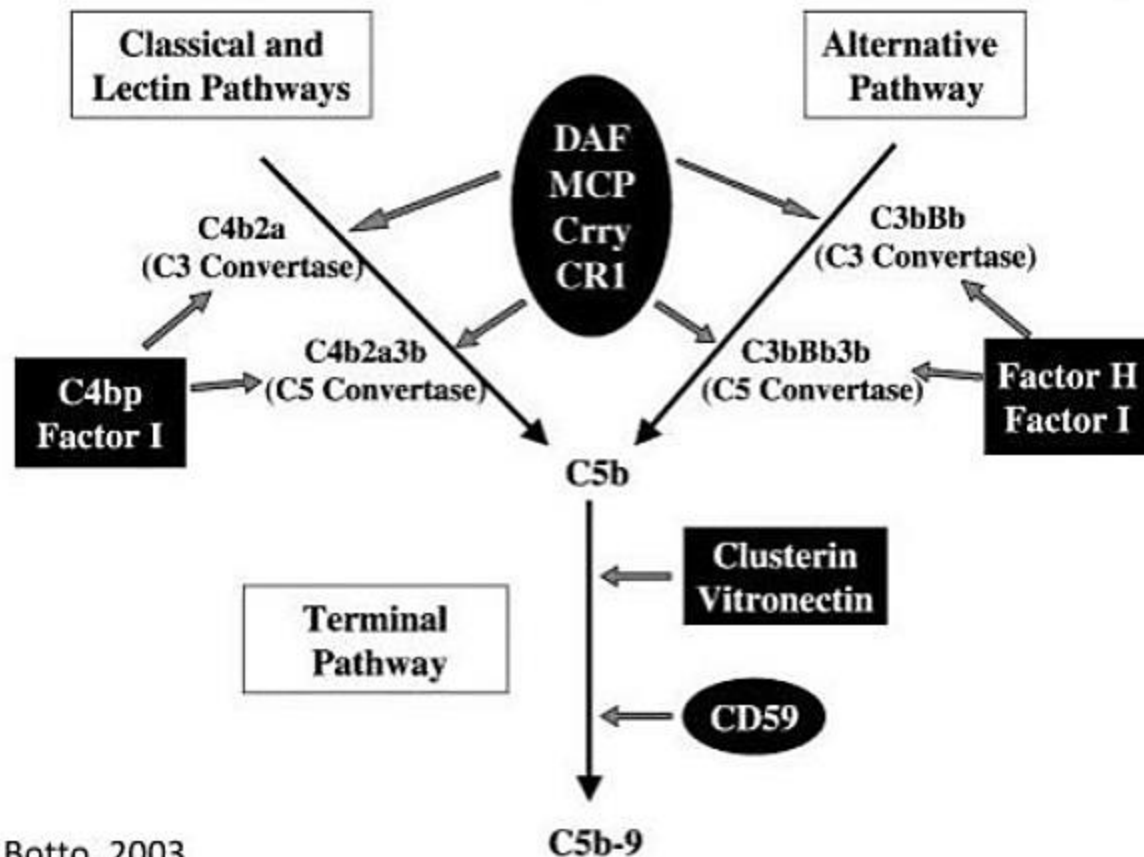


Regulation can occur at multiple steps in the complement system:

Before assembly of convertase activity

After assembly of convertase

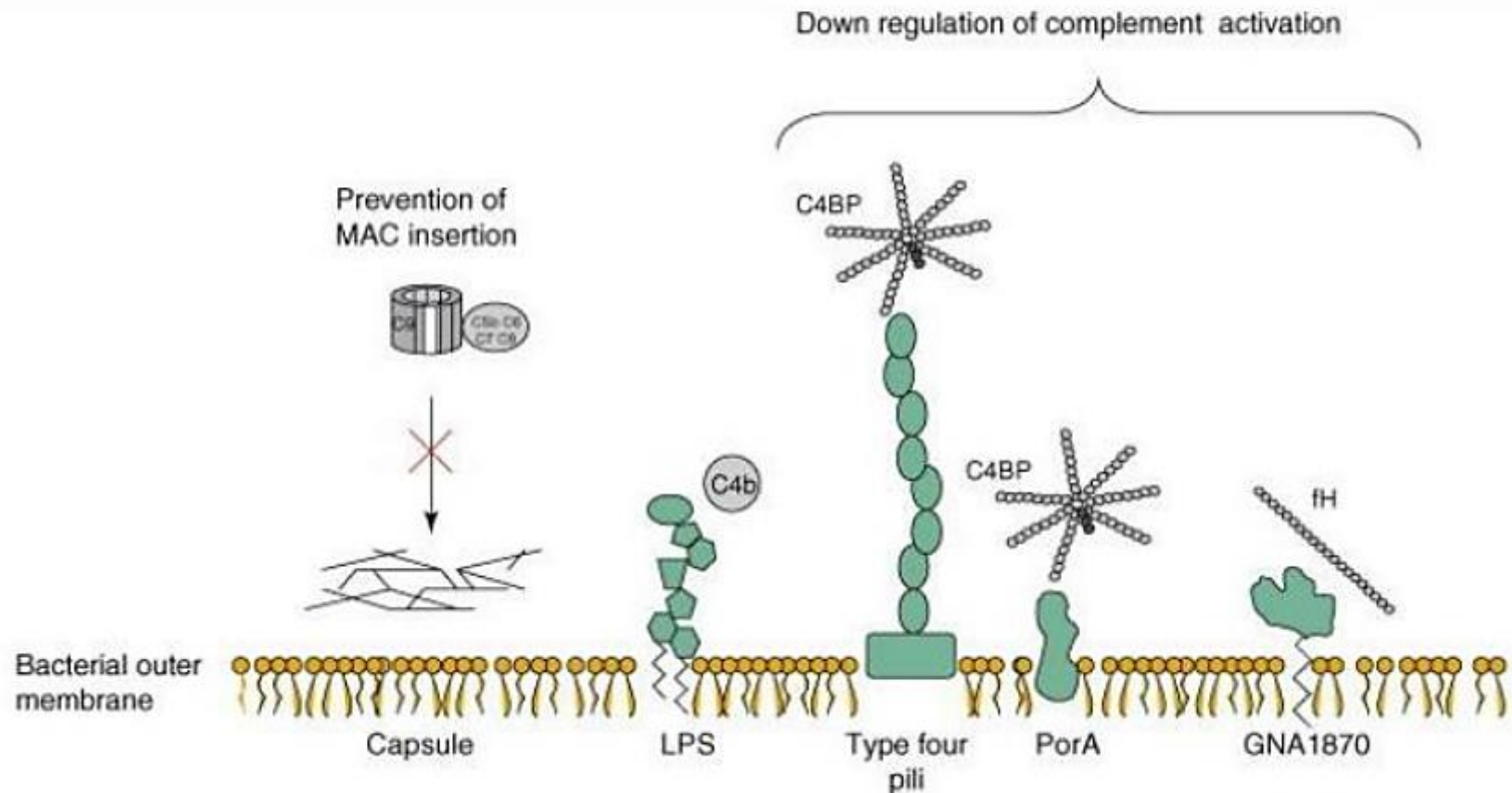
Assembly of membrane attack complex (MAC)



Microbial Evasion



- Some microbes can evade complement-mediated damage.

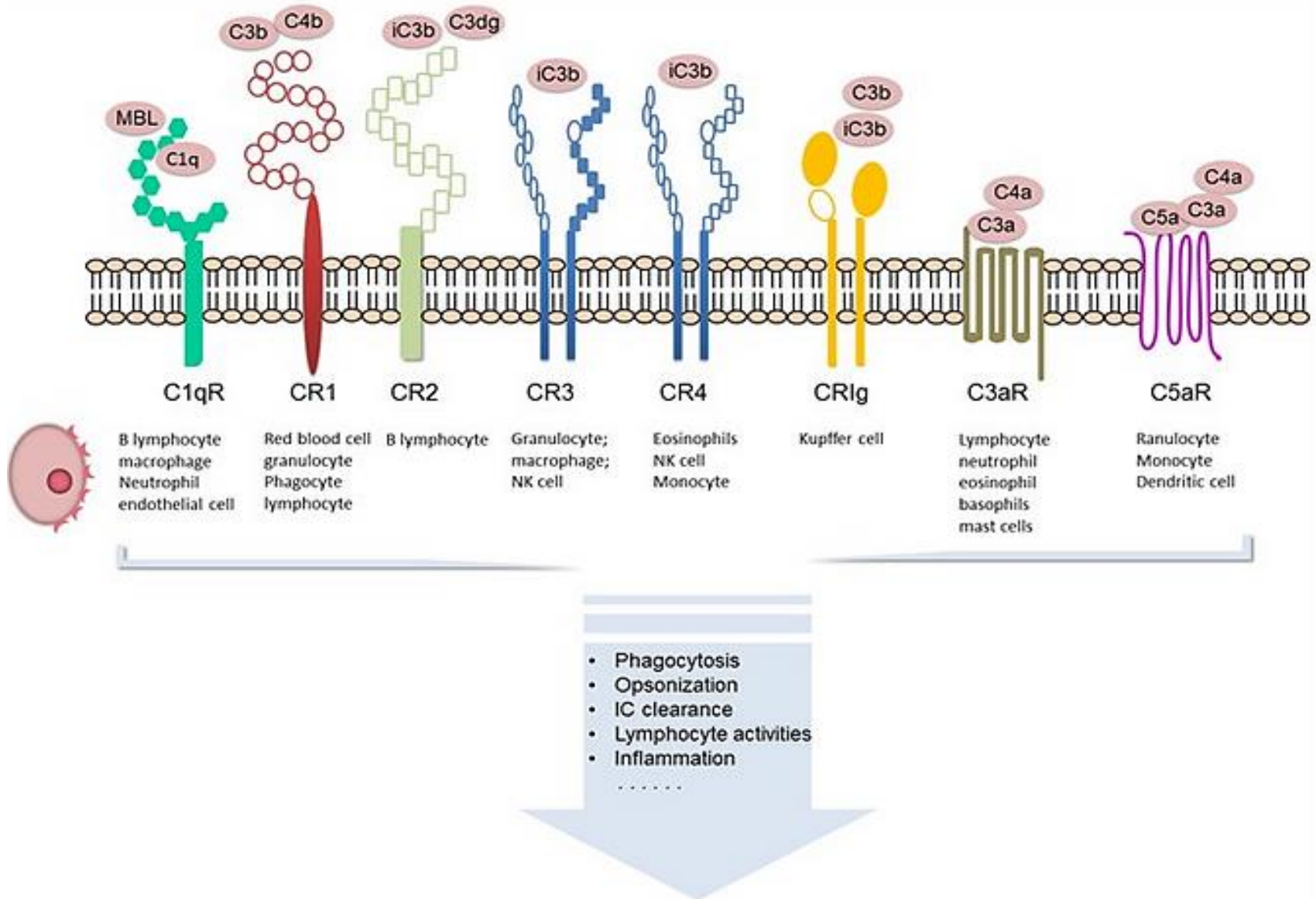


TRENDS in Microbiology

Les récepteurs du complément


Il y a 3 groupes de récepteurs pour le complément ; les récepteurs pour les opsonines, les récepteurs pour les anaphylatoxines et les récepteurs pour le C1q.

Les récepteurs du complément



Les récepteurs pour les opsonines:

Les récepteurs de C3

Fragmentes C3	C3b, C3bi	C3bi, C3dg, C3d	C3bi	C3bi	C3b, C3bi, C3c
					
Récepteurs	CR1 CD35	CR2 CD21	CR3 CD11b/CD18	CR4 CD11c/CD18	CRIg
Expression cellulaire	Erythrocytes Monocytes P. neutrophiles Podocytes Cell. dendritiques folliculaires Lymphocytes B	Lymphocytes B Cell. dendritiques folliculaires Lymphocytes T Cellules épithéliales nasopharynx	Monocytes Polynucléaires neutrophiles Cell. NK Cell. de Kupffer	Macrophages Monocytes Polynucléaires neutrophiles Cell. NK	Macrophages Cell. de Kupffer
Fonctions	Cofacteur du Facteur I Phagocytose Élimination des CIC	Activation des lymphocytes B (Infection EBV)	Phagocytose Élimination des CIC	Phagocytose	Phagocytose Élimination des CIC

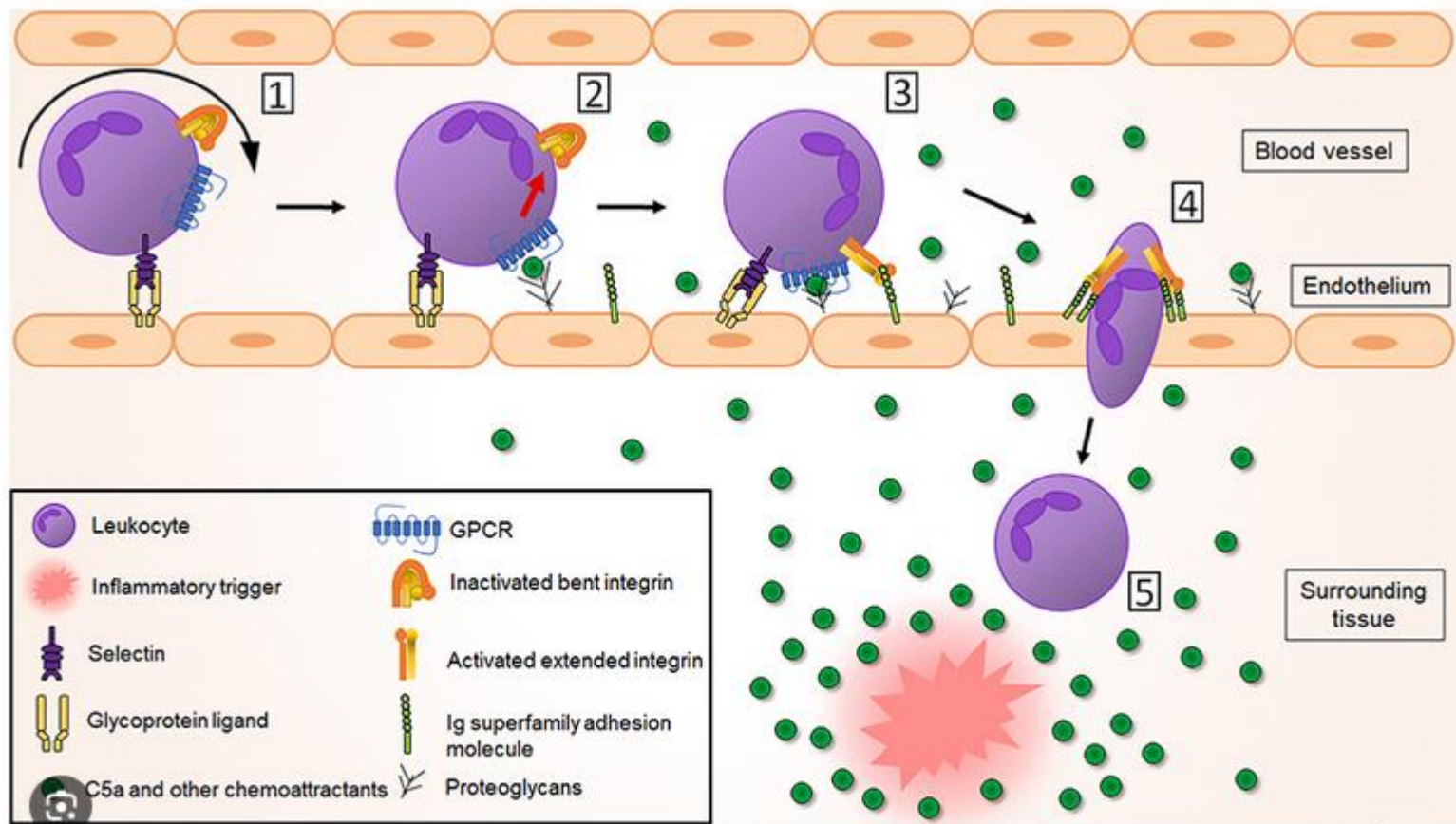
Les récepteurs du complément

Les récepteurs pour les anaphylatoxines

Récepteur	Ligand	Effet biologique
C3aR (membranaire et intracellulaire)	C3a	<ul style="list-style-type: none">▪ Chimiotaxie▪ Explosion oxydative▪ Dégranulation des mastocytes et des basophiles▪ Anti-inflammatoire (selon le type cellulaire)▪ Renouvellement tissulaire▪ Activation des LT et leur différenciation
C5aR1	C5a C5adesArg	<ul style="list-style-type: none">▪ Chimiotaxie▪ Explosion oxydative▪ Dégranulation des mastocytes et des basophiles▪ Renouvellement tissulaire

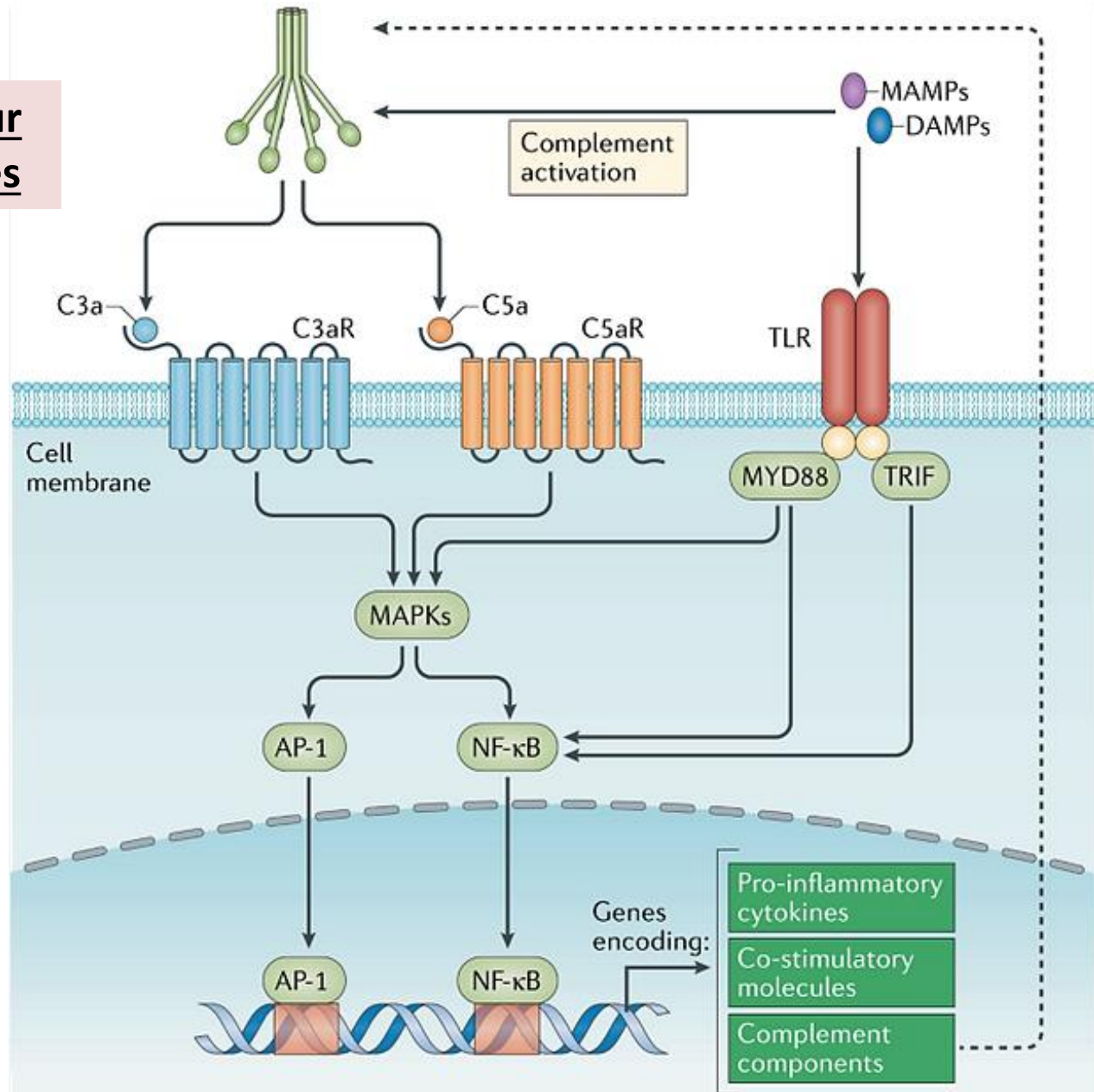
Les récepteurs du complément

Les récepteurs pour les anaphylatoxines

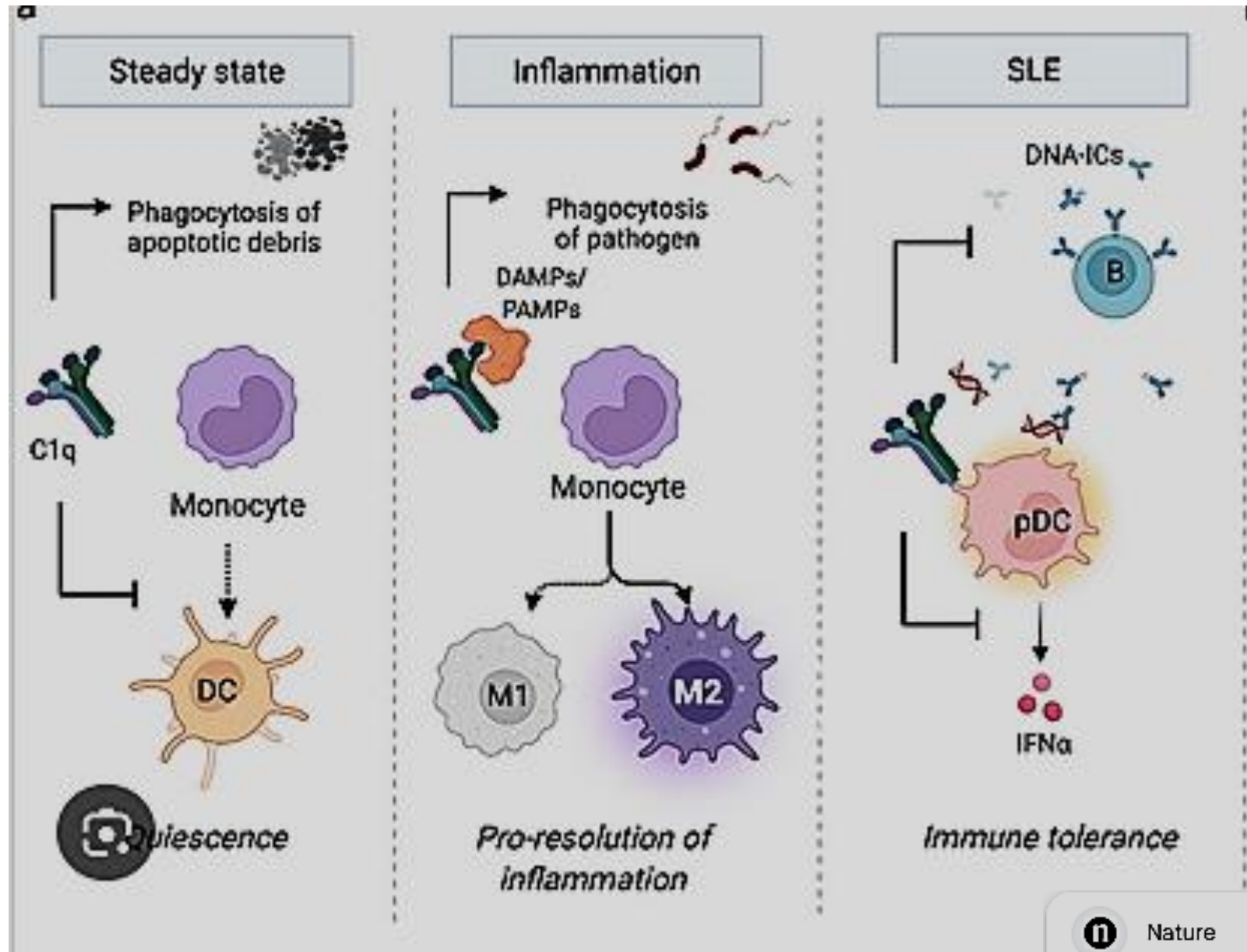


Les récepteurs du complément

Les récepteurs pour les anaphylatoxines



les récepteurs pour le C1q (C1qR)



Les fonctions du système du complément

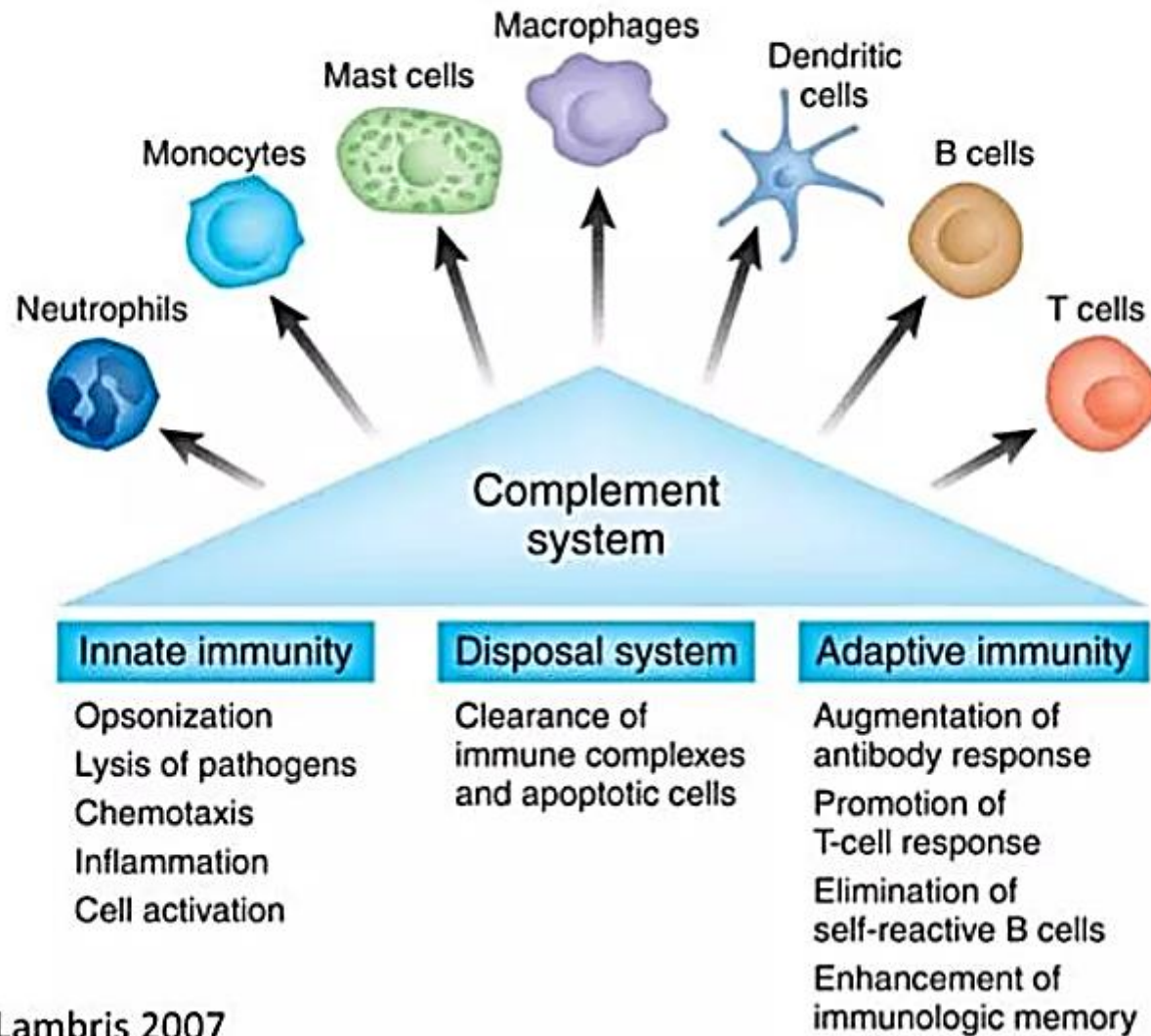
Lyse cellulaire via la formation du MAC

La phagocytose

L'inflammation

Les fragments C3a, C4a et C5a participe à l'initiation de la réaction inflammatoire. Ils ont l'aptitude de contracter les muscles lisses, d'augmenter la perméabilité vasculaire et de recruter les leucocytes au site inflammatoire.

The Complement System



Functions of the Complement System

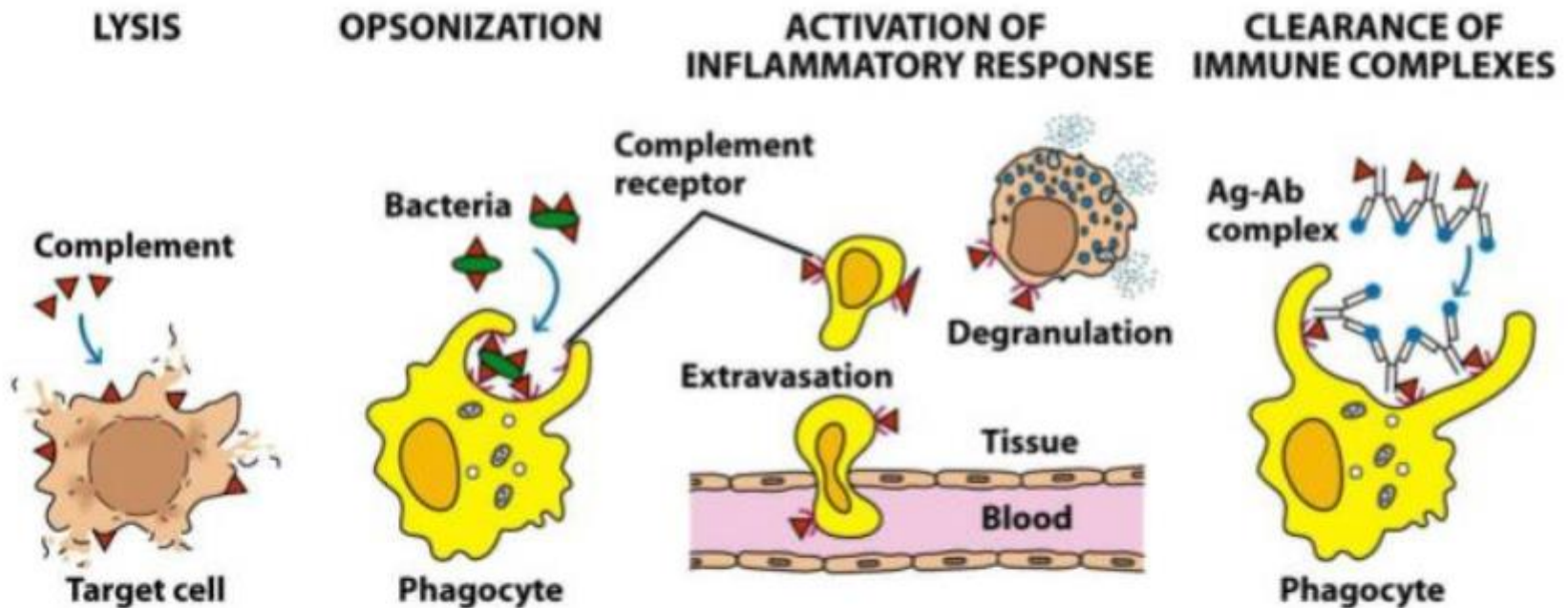


Figure 7-1
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

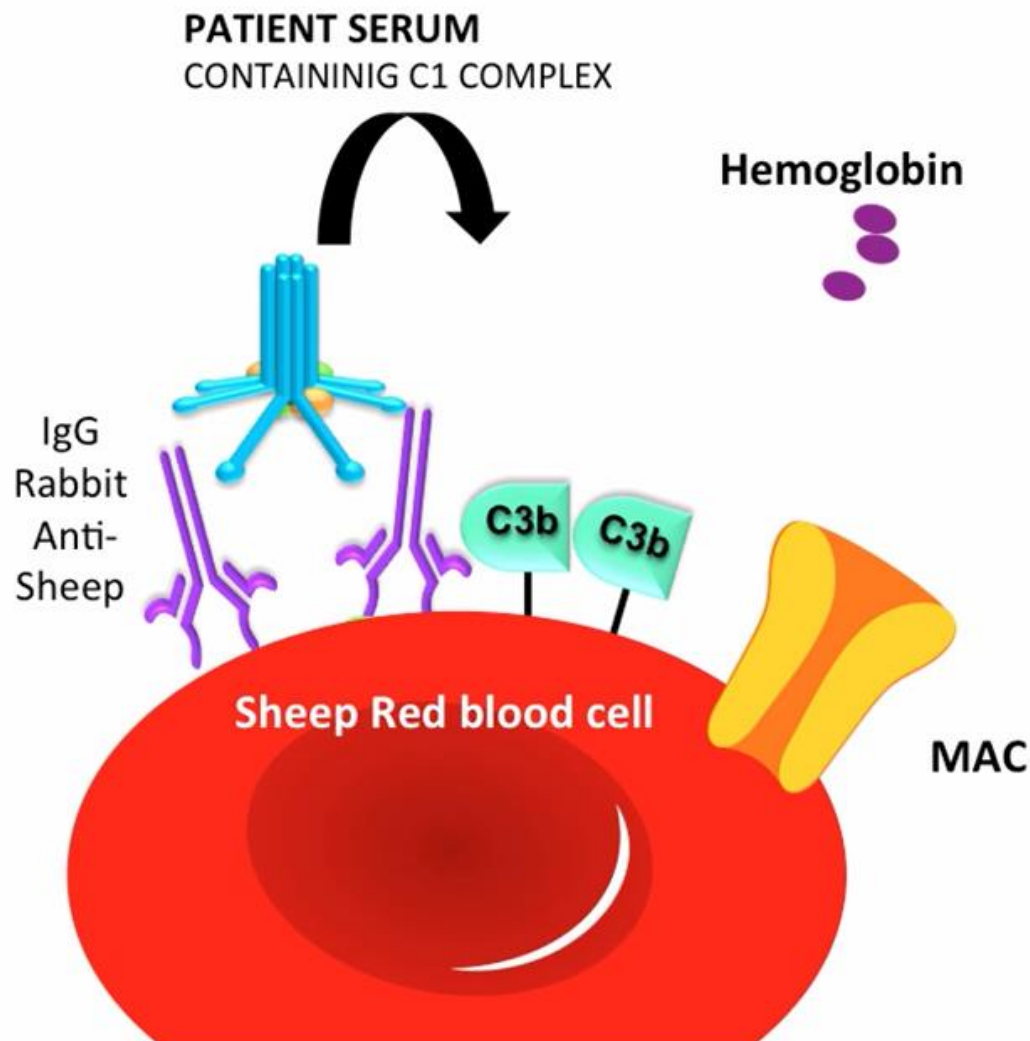
•Viral neutralization

Exploration du système du complément

- L'exploration du système du complément comporte plusieurs tests permettant de révéler les anomalies quantitatives et fonctionnelles pouvant toucher ce système.
- Cette exploration concerne plusieurs axes :
 - Dosages pondéraux des protéines du complément et leurs fragments de dégradation
 - Tests fonctionnels
 - Recherche des protéines membranaires
 - Analyse génétique permettant l'étude du polymorphisme de certaines protéines du complément
 - Recherche des auto-anticorps anti-complément

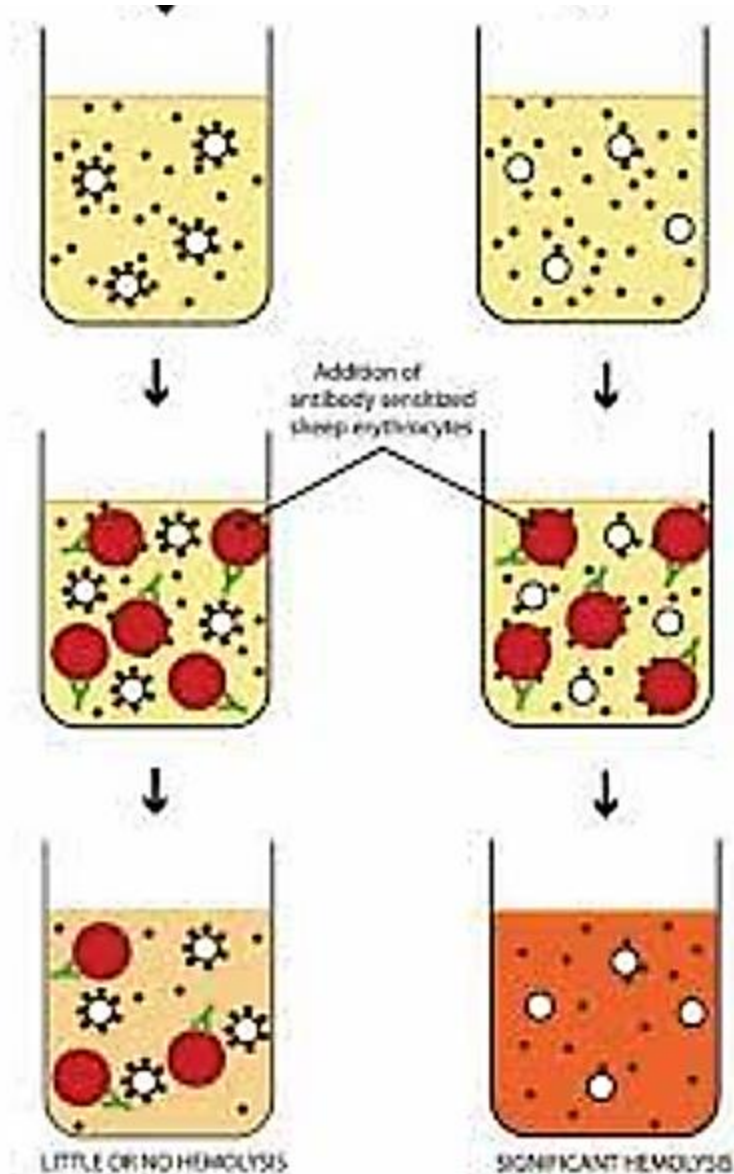
CH₅₀ assay

Screening assay for the activation of the CLASSICAL PATHWAY



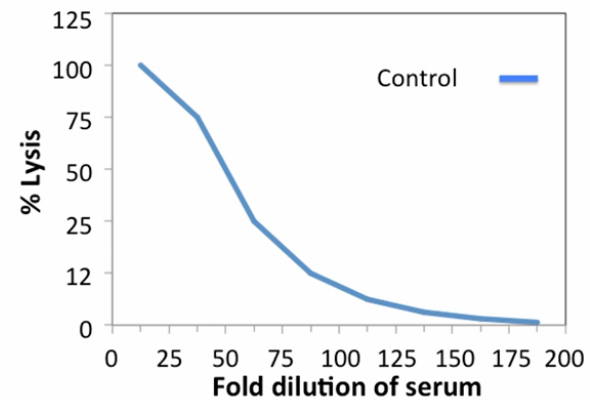
- ◇ Classical pathway-mediated hemolysis of IgG-coated sheep erythrocytes.
- ◇ **Interpretation**= amount of patient serum necessary to lyse **50%** of the red blood cells.
- ◇ Measures combined activity of: **C1(q,r,s)**, **C2**, **C3**, **C4**, **C5-9**, and soluble regulatory proteins (**C1INH**, **C4bp**, factor **I**, and indirectly **fH**).

Complement pathways exploration: CH50:



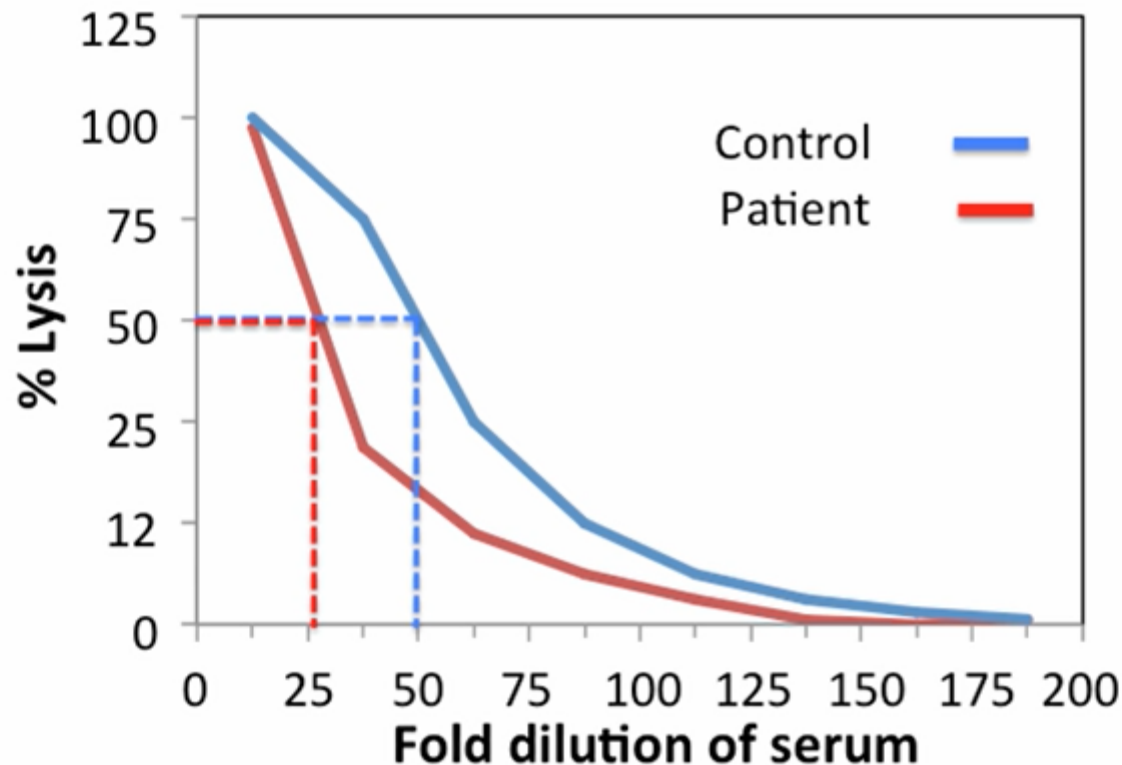
CH₅₀ assay

Lysis of sheep erythrocyte is measured by the release of hemoglobin (540nm)



CH₅₀ assay

Lysis of sheep erythrocyte is measured by the release of hemoglobin (540nm)



Interpretation=

amount of patient serum necessary to lyse 50% of the red blood cells (MAC formation). This is compared to values from normal human serum standards.

CH₅₀ control: 50

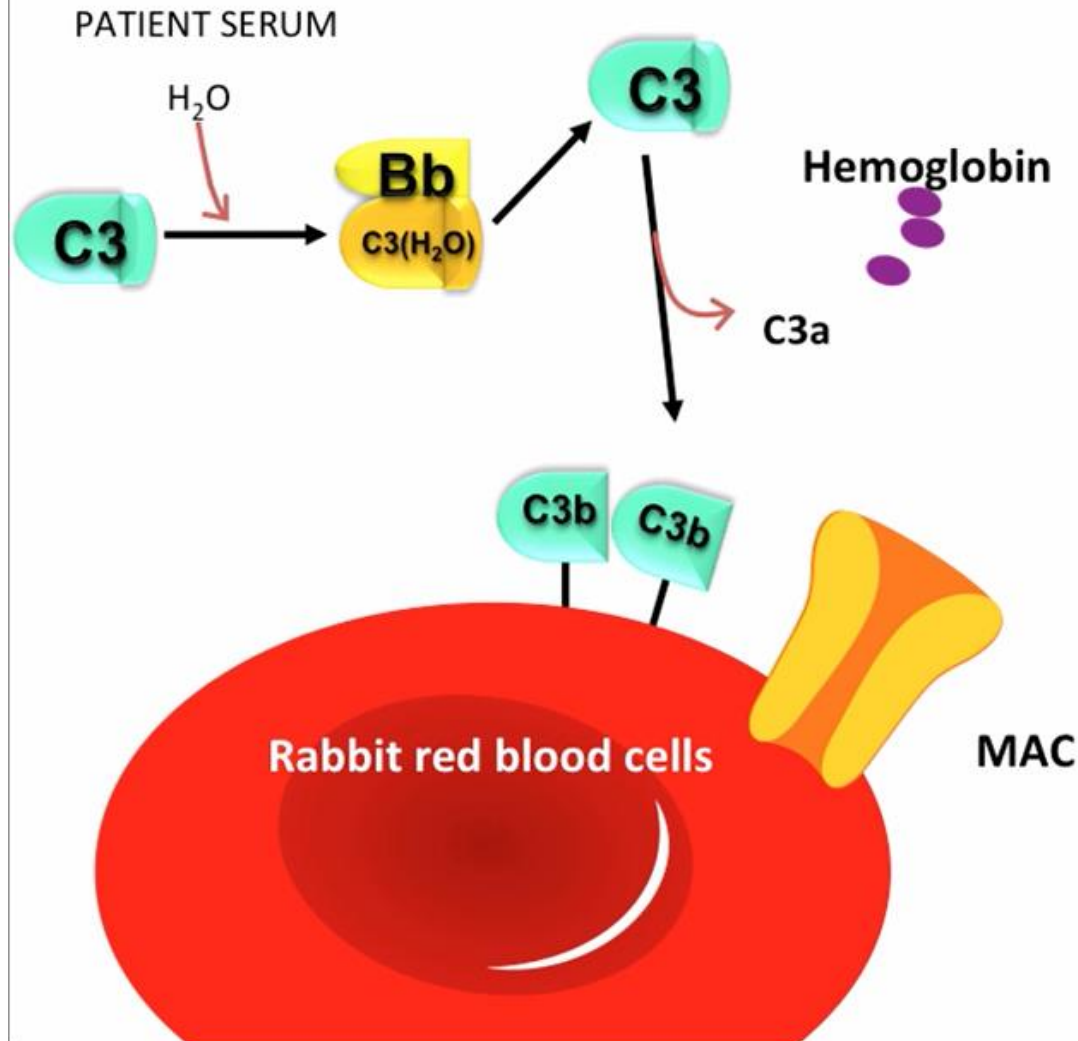
CH₅₀ patient: 25

$$25/50 = 1/2$$

CH₅₀ patient: ½ active when compared with control serum

AP₅₀ assay

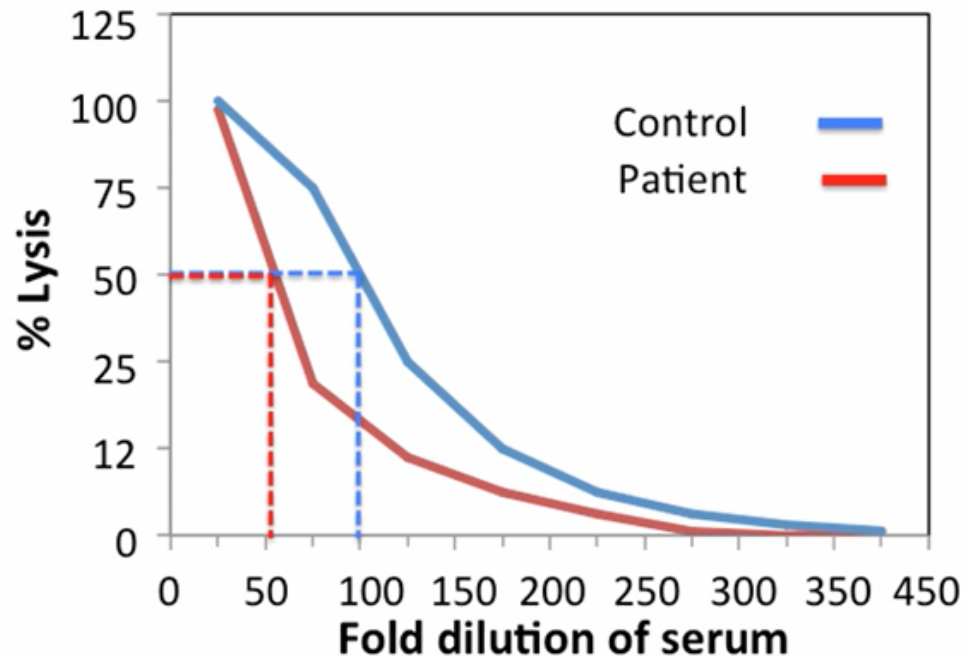
Screening assay for the activation of the ALTERNATIVE PATHWAY



- ◇ **Alternative pathway-mediated hemolysis of rabbit erythrocytes.**
 - ◇ Rabbit erythrocytes: low content of sialic acid (not efficiently protected from the alternative pathway by factor H)
- ◇ **Measures combined activity of: C3, factor B, factor D, C5-9, and soluble regulatory proteins (factor H, factor I, properdin).**

AP₅₀ assay

Lysis of rabbit erythrocyte is measured by the release of hemoglobin (540nm)



Interpretation=

amount of patient serum necessary to lyse 50% of the red blood cells (MAC formation). This is compared to values from normal human serum standards.

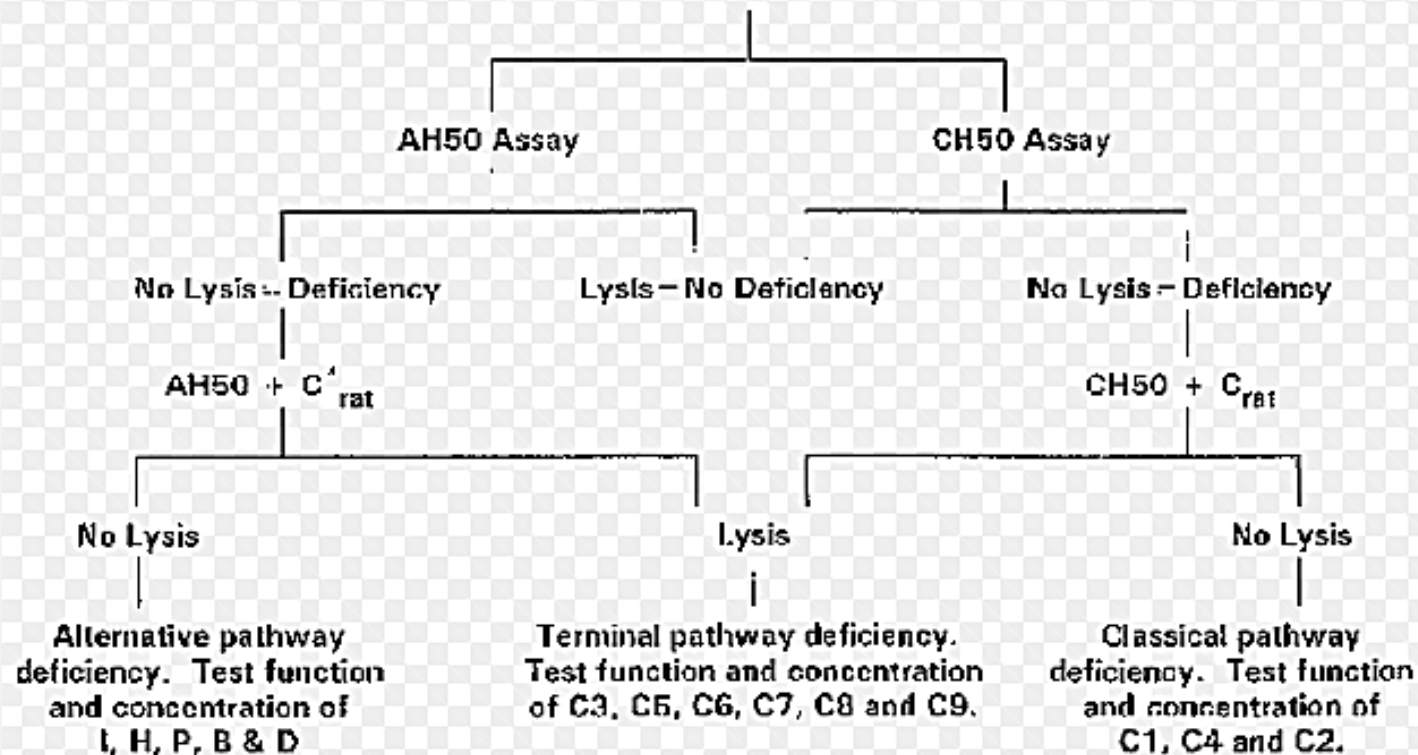
AP₅₀ control: 100

AP₅₀ patient: 50

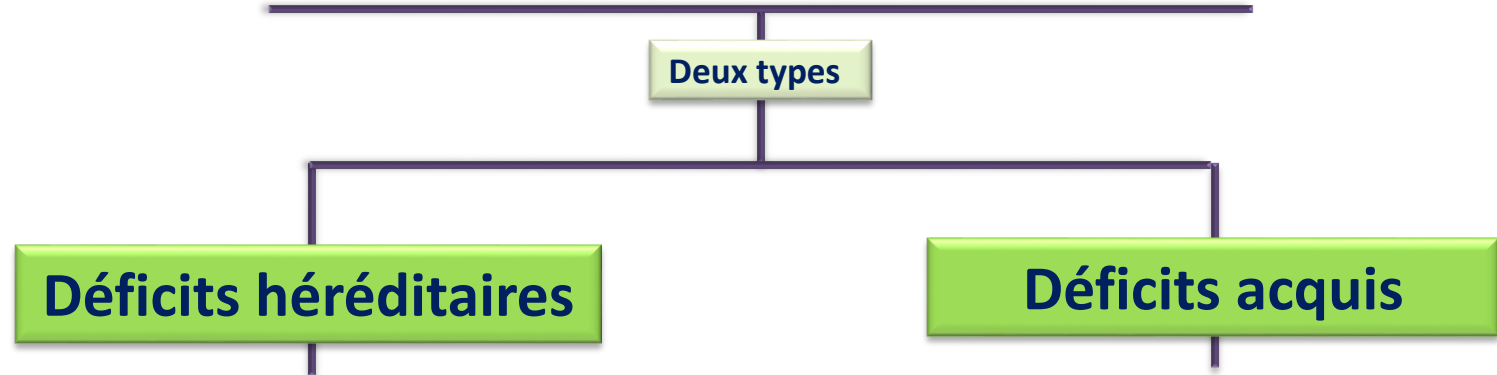
$$50/100 = 1/2$$

AP₅₀ patient: ½ active when compared with control serum

LABORATORY DIAGNOSIS OF COMPLEMENT DEFICIENCY



Déficits en protéines du complément



Inherited complement deficiency

Recurrent pyogenic infections
Autoimmune disease
Disseminated nesserial infections
Family history

CH50 Normal

CH50 <5%

AH50 Normal

AH50 <5%

AH50 Normal

AH50 <5%

Suspect no
deficiency
MBL, MASP
deficiency

Suspect factor
B, D, or P
deficiency

Suspect C1q,
r, s, C2 or C4
deficiency

Suspect C3,
C5, C6, C7, C8,
factor H or I
deficiency

C9 deficiency may have up to 30% normal CH50 with low AH50