

Q.55

SYSTEME DE COMPLEMENT : ACTIVATION, REGULATION

Dr Omar DAHMANI, Dr Amal BELCAID, Dr Ouafa EL AZZOUZI, Dr Hayat EL HAMI

PLAN

INTRODUCTION

ACTIVATION

I- Substance activatrice

A- Voie classique

B- Voie alterne

II- Déroulement de la voie classique

III- Déroulement de la voie alterne

IV- Complexe d'attaque membranaire

REGULATION

I- Régulation de la voie classique

II- Régulation de la voie alterne

III- Régulation du CAM

CONCLUSION

SYSTEME DE COMPLEMENT : ACTIVATION, REGULATION

Dr Omar DAHMANI, Dr Amal BELCAID, Dr Ouafa EL AZZOUZI, Dr Hayat EL HAMI

INTRODUCTION :

- Le complément représente un ensemble de protéines faisant partie du système immunitaire, constitué de plus d'une 30aine de protéines solubles ($\approx 5\%$ des prot plasmatiques) et membranaires (récepteurs et protéines régulatrices) qui interagissent entre elles et avec certaines membranes biologiques. L'activation en cascade de ces \neq composés est à l'origine d'activités biologiques essentielles : réaction inflammatoire, phagocytose, neutralisation des virus, élimination du complexe Ag-Ac, présentation de l'Ag et régulation de la réponse immunitaire. Il est synthétisé au niveau du foie, les cellules intestinales, les monocytes ou les macrophages ; on lui distingue 2 voies d'activation : classique et alterne et toutes les 2 aboutissent à la formation du complexe d'attaque membranaire : CAM.

ACTIVATION :

- Cette activation se déroule en cascade ; le 1^{er} composé acquiert, par liaison à une autre protéine, une activité protéolytique et clive alors le 2^{ème} composé en 2 fragments dont l'un acquiert lui-même la même activité lytique pour le complexe suivant.

I- Substance activatrice :

A- La voie classique :

- Essentiellement par le complexe Ag-Ac où l'Ac est une IgM ou 2 molécules d'IgG : IgG1 et IgG3 (ou IgG2 mais elle est – efficace).

- Plus rarement par des substances telles que : la CRP, la thrombine ou certain virus.

B- La voie alterne :

- Activée directement au contact avec certaines surfaces et en l'absence d'Ac 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.

II- Le déroulement de la voie classique :

- Les composés de la voie classique et du complexe lytique sont des protéines qui sont désignée numériquement de c1 à c9. Le c1 est formé de 3 substances : c1q, c1r et c1s.

- La molécule de c1q a une structure évoquant un bouquet de G + un pont central fibrillaire et 6 sous unités périphériques globulaires se liant aux régions Fc des IgG et IgM, et en présence de Ca^{2+} le c1q active le c1r et c1s pour former la cr-cs térase qui à son tour active le c4 puis c2 aboutissant en présence de Mg^{2+} à la c3 convertase classique = c4b2a et ceci après libération du c4a qui est l'anaphylatoxine et de c2b qui est le complément kinine.

- La c4b2a active c3 et le clive en c3a et c3b pour que ce dernier (c3b) se fixe sur c4b2a pour former c4b2a3b ou c5 convertase classique qui aura la propriété de cliver c5 avec libération de c5a et fixation de c5b pour former le CAM.

III- Déroulement de la voie alterne :

- C'est une voie qui utilise la c3b (formé constamment de petite qté dans le plasma), le facteur B(c3

proactivateur), le facteur D(c3 proactivateur convertase), et 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 Mg²⁺, c3b et B forment un complexe de c3bB, l'enzyme D clive le facteur B au sein de ce complexe (c3Bb) 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 capables à leur tour de former, après réaction avec B et D, de nouvelles convertases alternes jusqu'à obtenir (c3b)nBb=c5 convertase.

IV- Complexe d'attaque membranaire : CAM

- C'est la phase effectrice de l'activation du complément soit par la voie classique ou alterne. Le clivage de c5 par l'une ou l'autre des convertases classique ou alterne permet la formation d'un complexe moléculaire c5b, 6, 7, 8, 9 très stable.

- Le c5b se fixe sur la membrane cellulaire et entraîne la fixation de c6, c7, c8, puis c9 le tout se polymérise sous forme de complexe d'attaque membranaire qui, en s'insérant à la membrane, crée des pores d'où la cytolysse et la mort de la cellule cible.

REGULATION :

I- Régulation de la voie classique :

- L'activation de la voie classique est soumise à ≠ mécanismes régulateurs :

* 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 c3c5 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) : protéine membranaire présente sur toutes les cellules sanguines, endothéliales et épithéliales, elle dissocie les c3 convertases de manière très efficace.
- Les MCP (membrane cofactor proteins CD46) : présentes sur les membranes des cellules autres que les hématies, elles fixent c3b et c4b et favorisent leur inactivation. Ce sont aussi des cofacteurs de I dont le rôle s'ajoute à celui de DAF.
- Le CR1(CD35) : le récepteur de C de type I lie les fragments c3b et c4b, en plus de sa fonction de récepteur, il est capable de dissocier les convertases et joue le rôle de cofacteur de I pour le clivage de c3b et c4b, il est situé sur les GR, les monocytes, les PNN, les éosinophiles, les cellules K, les lymphocytes B et T et les podocytes glomérulaires.

II- Régulation de la voie alterne :

- La boucle d'amplification de c3b est contrôlée par 2 protéines : H et I, le facteur H se lie à c3b de façon compétitive avec B, ce qui entraîne une dissociation accélérée de la c3 convertase alterne c3Bb qui perd son activité, et de plus, tout lié à c3b joue le rôle de cofacteur pour I permettant au facteur I de cliver c3b en c3bi, molécule incapable de se lier à B pour former la c3 convertase alterne.

- Aussi on trouve les protéines membranaires DAF et CR1 qui contrôlent la c3convertase alterne(c3bBb)

- NB : le déficit génétique en I entraîne une consommation très accélérée et totale du c3 circulant.

- En pathologie : le facteur néphrétique c3 NEF est un auto-Ac dirigé contre la c3 convertase, il stabilise ce complexe et le rend résistant à l'action du facteur H. il est présent dans certaines glomérulonéphrites membrano-prolifératives ou post streptococciques. On aura une activation spontanée de la voie alterne par défaut d'inhibition par le facteur H.

III- Régulation du CAM :

- L'activité du CAM est inhibée par les mécanismes d'exocytose et d'endocytose (qui est bcp plus efficace sur les cellules nucléées que sur les GR) et par des protéines telles : la protéine S et les protéines HRF qui sont liées à la couche lipidique : CD59 qui bloque la liaison c7-c8.

CONCLUSION :

- Le complément est un ensemble de protéines qui s'activent en cascade par 2 voies distincte.

- Il intervient dans la réponse immunitaire et l'inflammation.

- Intérêt : le complément intervient dans la physiopathologie de certaines vascularites et dans les réactions anaphylactiques.

*

**