

Le complément

I Généralités

A. Découverte

Les anticorps ont été découverts en 1890. La fixation d'anticorps ne suffit pas à détruire l'antigène.

Pfeiffer et **Bordet** ont démontré qu'un système complémentaire assurerait cette fonction, ainsi est née l'idée du **complément**. Ils ont mis en évidence un composé sérique nécessaire pour détruire des bactéries Gram- ainsi que des hématies.

B. Définition

Il s'agit d'un système biologique complexe faisant intervenir de nombreuses protéines. Ce sont des **globulines sériques**, dont l'activité séquentielle peut se faire de deux manières : par la **voie classique**, déclenchée par la formation d'un complexe antigène / anticorps ou par la **voie alterne**, activée par la présence de molécules bactériennes.

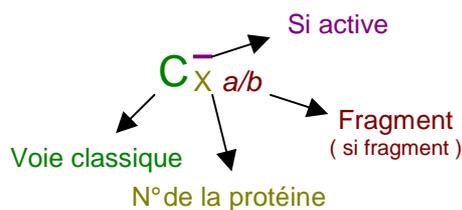
Cette activation séquentielle aboutit à toute une série d'activités biologiques ayant pour but d'éliminer des substances étrangères à l'organisme.

Le système du complément comprend 9 protéines élémentaires, dont une trimoléculaire, pour la voie classique, et 5 protéines pour la voie alterne. Certaines de ces protéines sont des proenzymes qui vont s'activer en chaîne.

C. Molécules du complément

1) Voie classique

Les protéines de la voie classique s'écrivent :



Dans le cas de complexe, on écrit le complexe sous un seul nom.

Ex : complexe des molécules 1, 4 et 2 : C_{1,4,2}

2) Voie alterne

Les protéines de la voie alterne sont B, H, I, D et P.

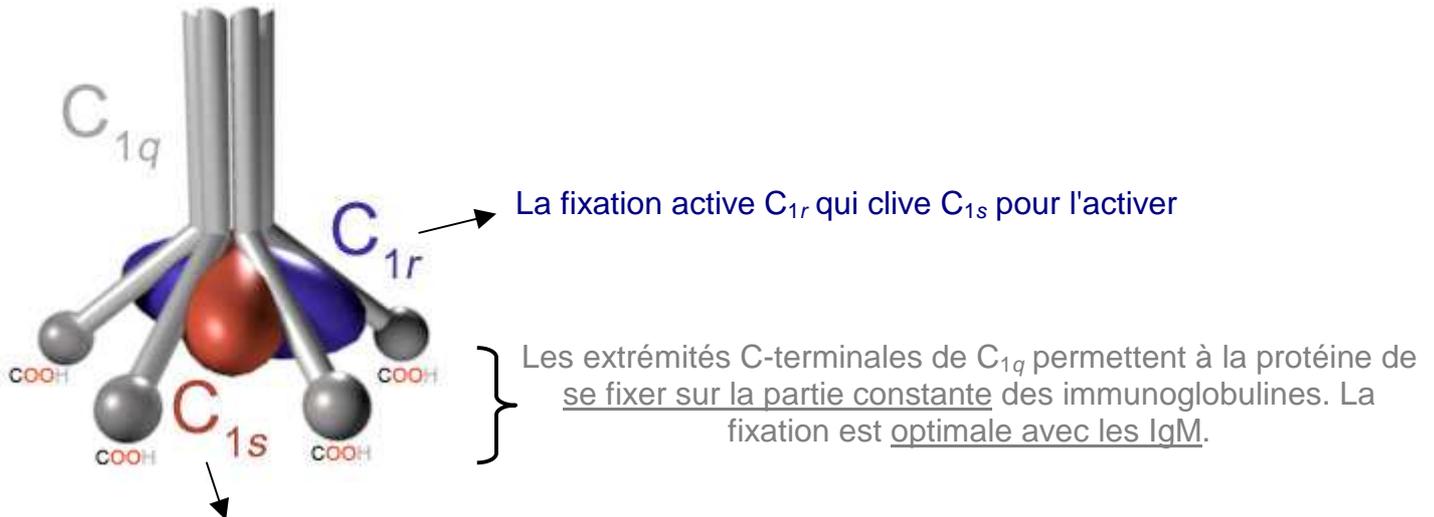
3) Propriétés des protéines

Les molécules du complément interviennent dans un ordre déterminé, qui conduit à l'élimination de l'antigène. Ces molécules doivent permettre successivement : la fixation d'une molécule du complément, l'activation en cascade des autres molécules et enfin l'attaque de l'antigène.

Les molécules du complément peuvent former spontanément des **complexes moléculaires réversibles**, liés par des liaisons disulfures, dans certaines conditions. Il faut en particulier la présence de Ca^{2+} et de Mg^{2+} dans le milieu.

4) Exemple de fonctionnement : C₁

La première molécule activée de la voie classique est C₁. C'est un complexe trimoléculaire, formé par les sous-unités C_{1q}, C_{1r} et C_{1s}. C_{1q} forme la charpente de ce complexe.



Une fois activée, elle possède des propriétés lytiques envers d'autres protéines.

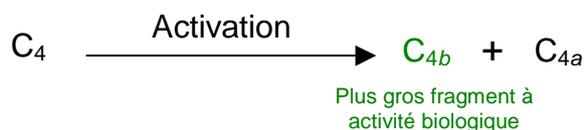
II Mode d'action

A. Origine et activation

Les protéines du complément sont synthétisées par les hépatocytes, les cellules épithéliales intestinales et les monocytes / macrophages.

Les molécules du complément s'activent en cascade. L'activation se fait souvent par le découpage d'une proenzyme, qui à son tour peut activer une autre protéine. Par convention, le plus gros fragment qui a acquis une activité biologique porte la lettre **b**, et l'autre la lettre **a**.

Ex :



L'activation initiale se fait par la présence de certaines molécules telles qu'un complexe antigène / anticorps, des polysaccharides bactériens ou certaines protéines membranaires.

B. La voie classique

→ L'activation initiale se fait grâce à un complexe antigène / anticorps.

1) Fixation de C₁ sur les immunoglobulines

La fixation d'un anticorps sur un épitope de la membrane d'une cellule-cible peut entraîner l'activation du complément. Le complément ne peut se fixer que sur certaines immunoglobulines : *IgM, IgG₁ et IgG₃, parfois sur IgG₂*.

Afin d'activer la cascade enzymatique, il faut au minimum une molécule d'IgM ou deux molécules d'IgG proches.

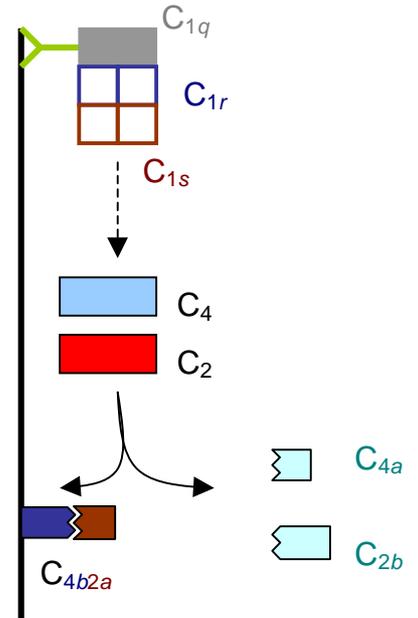
Remarque : les molécules du complément peuvent se lier à des anticorps d'espèces différentes.

2) Formation du complexe C₅-convertase

Une fois que C₁ est fixé, les deux parties C_{1r} s'activent, activant à leur tour les deux parties C_{1s}. Cette réaction n'a lieu qu'en présence de calcium. C_{1s} possède une activité estérasiatique et elle permet l'hydrolyse d'autres molécules du complément.

Elle lyse les molécules C₄ et C₂ en deux parties chacune. C_{4b} se fixe sur la membrane de l'antigène, tandis que les C_{4a} est libérée dans le milieu. C_{2a} vient ensuite se fixer à C_{4b}, et C_{2b} est relâchée dans le milieu.

Les fragments libérés sont appelés des **anaphylatoxines**. Elles jouent un rôle dans l'inflammation des tissus : elles augmentent le flux sanguin, les contractions des muscles lisses et attirent les cellules immunitaires.



Une fois ce complexe formé, C₁ peut quitter le complexe antigène / anticorps pour se lier à un autre complexe. Le complexe C_{4b2a} possède une **activité C₃-convertase**, c'est-à-dire qu'elle peut activer C₃.

C_{3b} peut se fixer au complexe et ainsi continuer la voie classique, mais il peut aussi se lier directement sur la membrane de l'antigène. C_{3a} est une anaphylatoxine.

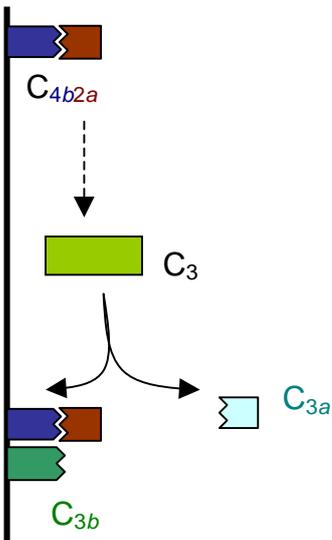
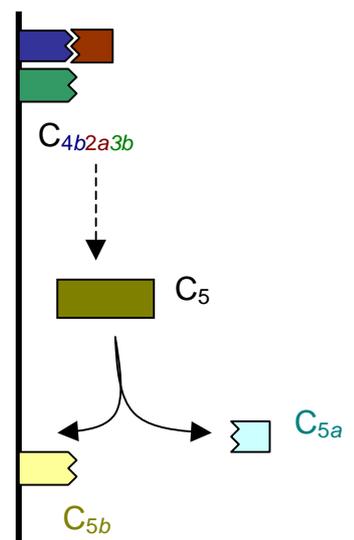
Lorsque l'antigène est recouvert de C_{3b} (on dit qu'il est **opsonisé**), de nombreuses cellules immunitaires portant des récepteurs de ce fragment pourront s'adhérer plus facilement à l'antigène, et donc permettre une phagocytose plus facile.

Afin d'éviter que ces molécules n'attaquent des cellules de notre propre corps, de nombreux mécanismes d'inhibition permettent de limiter leur champ d'action :

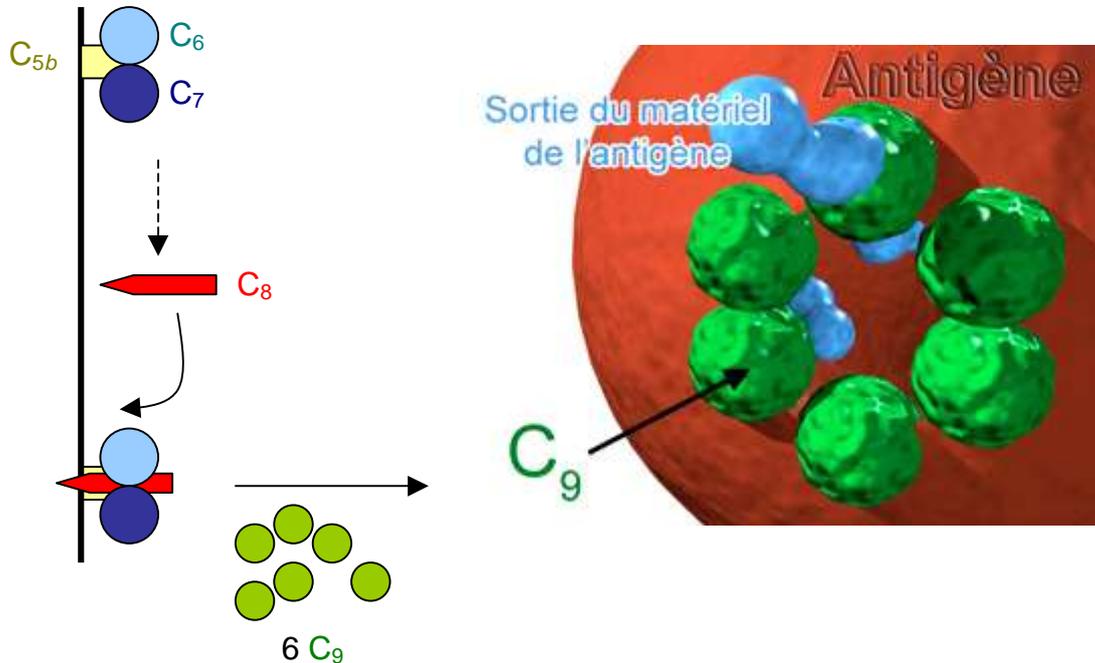
- _ Si C_{4b} ne se fixe pas, il est rapidement inactivé
- _ Il existe des inhibiteurs de C₁
- _ Le complexe C₃-convertase a une demi-vie très courte

3) Formation du complexe d'attaque membranaire

Le complexe C_{4b2a3b} a une **activité C₅-convertase**. Il lyse donc C₅, C_{5b} se fixe sur la membrane de l'antigène et C_{5a} est une anaphylatoxine.



Une fois C_5 activé, C_6 va se fixer, puis C_7 , sur C_{5b} , entraînant un changement de conformation. C_8 peut alors se fixer sur le complexe $C_{5b,6,7}$; cette protéine possède une partie hydrophobe, lui permettant de s'insérer dans la bicouche lipidique. Enfin, plusieurs protéines C_9 vont stabiliser le trou ainsi formé, créant un **pore** sur l'antigène.



Les protéines mises en œuvre pour former ce pore, C_5 , C_6 , C_7 , C_8 et C_9 , forment le **complexe d'attaque membranaire**.

Afin de limiter la formation de ces complexes sur les cellules de l'organisme, des protéines membranaires inhibent certains précurseurs :

- _ CD_{55} et CD_{46} limitent la fixation de C_3
- _ CD_{59} limite la fixation de C_9

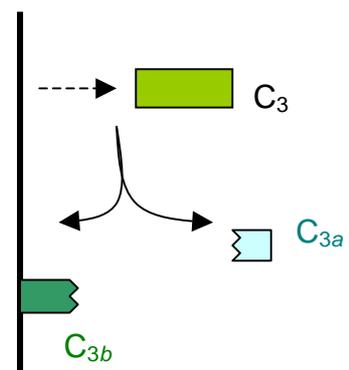
C. La voie alterne

→ L'activation initiale ne se fait pas par un complexe antigène / anticorps

1) Fixation de C_3 sur les pathogènes

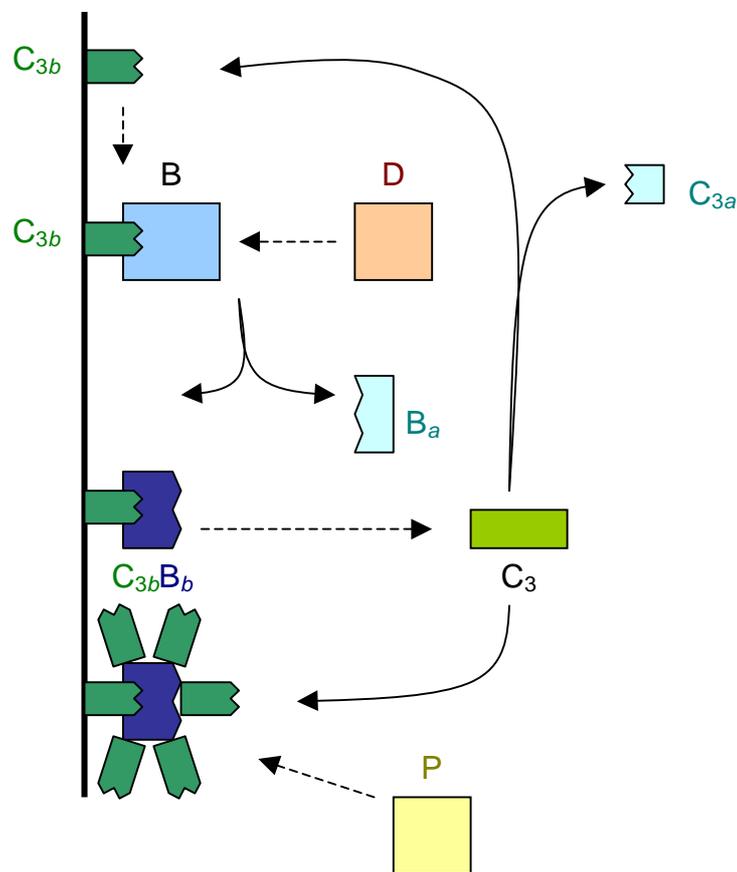
L'activation de C_3 se fait par présence de polysaccharides de la surface de certains micro-organismes. Certaines autres molécules peuvent activer cette voie telles que des endotoxines bactériennes, du venin de Cobra et des molécules glucidiques présentes chez les levures.

C_{3b} se fixe alors en petites quantités à la surface de l'antigène, tandis que C_{3a} est libéré en tant que anaphylatoxine.



2) Formation du complexe C_5 -convertase

Le facteur B peut alors se fixer à C_{3b} , le rendant sensible au clivage du facteur D. Le complexe $C_{3b}B_b$ nouvellement formé possède une **activité C_3 -convertase**, qui va alors amplifier l'activation de C_3 .



Certaines molécules C_{3b} s'accumulent sur le complexe, et à partir d'un certain nombre, ce complexe $(C_{3b})_nB_b$ acquiert une activité **C₅-convertase**. Ce complexe est stabilisé par le facteur **P**.

3) Formation du complexe d'attaque membranaire

Le formation du **complexe d'attaque membranaire** est analogue à la voie classique, sauf que le complexe activant C_5 est $(C_{3b})_nB_b$.

Ce système doit être régulé car la formation rapide de C_{3b} risque d'attaquer les propres cellules de l'organismes. Le **facteur H** se lie à C_{3b} afin d'éviter la formation d'un trop grand nombre de $C_{3b}B_b$, tandis que le **facteur I** lyse les C_{3b} libres du sérum.

Remarque : le venin de Cobra contient une molécule de C_{3b} qui ne fixe ni H ni I, et qui possède une grande durée de vie. Il peut quand même se complexer avec B. Cela provoque une inflammation généralisée non inhibée, qui attaque les cellules du corps par l'intermédiaire de la voie alterne du complément ; on dit que l'on a un **choc anaphylactique**.

D. Récepteurs du complément

Les récepteurs du complément sont des molécules présentes à la surface des cellules immunitaires et certaines autres cellules. Ils permettent au système immunitaire d'enclencher la phagocytose des pathogènes opsonisés et des complexes immuns.

On les identifie par **CR** (*Complement Receptor*), anciennement appelés **CD** :

➔ CR_1 (CD_{35}) fixe C_{3b} et C_{4b} , présent sur les lymphocytes T, les globules rouges, les neutrophiles et les monocytes/macrophages

- ➔ Dégradation de C_{3b} et C_{4b} , stimulation de la phagocytose, transport des complexes immuns par les globules rouges.
- ➔ CR_2 (CD_{21}) fixe $^iC_{3b}$ (C_{3b} inhibée) et peut fixer le virus de l'EBV, présent sur les lymphocytes B, les cellules du col de l'utérus et du rhino-pharynx.
 - ➔ Récepteurs des lymphocytes B
- ➔ CR_3 (CD_{11b}) fixe $^iC_{3b}$, présent chez les monocytes/macrophages
 - ➔ Stimulation de la phagocytose
- ➔ CR_4 (CD_{11c}) fixe $^iC_{3b}$, présent chez les neutrophiles et les monocytes / macrophages
 - ➔ Stimulation de la phagocytose

III Rôles du complément

Le système du complément dispose de plusieurs mécanismes pour éliminer les molécules étrangères.

A. Rôle dans la phagocytose

L'action la plus importante du complément est de faciliter la capture et la digestion des pathogènes par les cellules phagocytaires. Ceux-ci possèdent des récepteurs du complément à leur surface qui leur permettent de fixer les pathogènes opsonisés.

L'opsonisation est majoritairement due à C_{3b} . Le phagocyte doit ensuite être activé par la fixation de C_{5a} ou de la partie Fc d'un anticorps, pour commencer la phagocytose.

B. Rôle dans l'inflammation locale

Les anaphylatoxines libérées (C_{3a} , C_{4a} et C_{5a}) suite à l'activation du système du complément vont stimuler le **chimiotactisme**, c'est-à-dire attirer les cellules immunitaires vers le site de l'infection, et activer les cellules immunitaires.

Ces molécules permettent aussi la libération du contenu des granules des *basophiles/mastocytes*. Ceci conduit à la contraction des muscles lisses et à une dilatation des vaisseaux sanguins, afin d'augmenter le volume de sang au niveau de l'infection, et donc le nombre de leucocytes. Ces cellules peuvent ensuite sortir du vaisseau sanguin par **diapédèse**.

De plus, la fixation de ces fragments peut activer la dégranulation des *neutrophiles* et des *monocytes/macrophages* afin d'éliminer les pathogènes par digestion enzymatique.

Ce sont les facteurs de l'**inflammation locale**. C_{5a} est l'anaphylatoxine la plus efficace pour induire une inflammation.

C. Rôle dans la cytolyse

Le système du complément peut aussi provoquer une lyse des bactéries Gram- grâce au **complexe d'attaque membranaire**. Le **lysozyme**, présent dans le sérum, peut alors accéder à la paroi interne de la bactérie et entraîner sa lyse.

D. Rôle dans l'élimination des complexes immuns

Les complexes immuns sont éliminés grâce à leur fixation de C_{3b} et C_{4b} . Les globules rouges, qui possèdent des récepteurs pour ces molécules, se fixent alors

aux complexes afin de les transporter vers le foie ou la rate, où les macrophages vont décrocher puis dégrader ces complexes.

E. Rôle dans la stimulation de la réponse humorale

Enfin le complément permet d'augmenter la présence des antigènes auprès des cellules présentatrices d'antigènes, qui possèdent des récepteurs du complément.

Remarque : les lymphocytes B peuvent jouer le rôle de cellules présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T.

IV Conclusion

Le système du complément est un mécanisme majeur par lequel la reconnaissance du pathogène conduit à l'activation de ce système, soit directement par le pathogène, soit par la présence d'anticorps fixés sur les pathogènes.

Il se produit alors une cascade d'activations enzymatiques qui génèrent des composants attirant les leucocytes sur le site de l'infection, activant ensuite ces cellules et permettant l'élimination du pathogène par phagocytose ou par lyse directe. Enfin, il permet l'élimination des complexes immuns de l'organisme.

Ces activités sont régulées par des protéines inhibitrices, qui protègent ainsi l'organisme de dommages tissulaires qui pourraient être le résultat de la fixation et de l'activation du complément par les cellules du soi.