

Le système du Complément

*Marie-Agnès Dragon-Durey, Jean Yves Cesbron, Alain Chevailler,
Christian Drouet, Béatrice Uring-Lambert*

I-Introduction	2
II-Les voies d'activation du Complément	2
II-1.La voie classique.....	2
II-2.La voie des lectines.....	3
II-3.La voie alterne.....	3
III-Les voies effectrices du système du Complément.....	4
III-1.La voie d'amplification	4
III-2.La voie finale commune.....	4
III-3.Interaction des fragments d'inactivation de C3 avec les récepteurs membranaires : modulation de la réponse immunitaire	5
IV-La régulation.....	5
V-Complément et inflammation	6

I-Introduction

Le système du Complément est un des mécanismes de défense contre les infections des plus anciens dans l'évolution. Il intervient non seulement dans la destruction des agents infectieux et dans l'élimination des complexes immuns, mais aussi dans le contrôle des réponses inflammatoires et la modulation des réponses immunes spécifiques.

C'est un ensemble de protéines à synthèse hépatique sous forme circulante dans le plasma et sous forme de récepteurs membranaires présents à la surface de nombreux types cellulaires. Ce système fait partie de l'immunité innée impliquant une activation, sans reconnaissance spécifique d'une cible, qui repose sur des liaisons physico-chimiques.

La voie classique, alterne et celles des lectines, sont les trois voies pouvant être activées par des composants chimiques qui leur sont spécifiques. Leur mise en œuvre entraîne des cascades d'activation par protéolyse successive de protéines plasmatiques. Ces trois voies d'activation convergent vers la protéine centrale du système du Complément, appelée C3. Cette protéine est la cible des complexes enzymatiques issus des voies d'activation qui la clivent, ce qui entraîne la production d'un fragment appelé C3b. Ce dernier peut alors initier différentes voies effectrices à l'origine de la diversité des fonctions du Complément.

L'ensemble du système est étroitement régulé par un réseau de protéines plasmatiques et membranaires intervenant à différents niveaux.

Dans ce chapitre les mécanismes sous-jacents aux trois principales fonctions du système du Complément sont expliqués :

- la lutte contre les infections à l'aide de trois « outils » : l'opsonisation, le recrutement des cellules inflammatoires et la destruction directe de l'agent infectieux par lyse osmotique
- l'élimination des complexes immuns circulants et des cellules apoptotiques
- la modulation des réponses immunes spécifiques

II-Les voies d'activation du Complément (Figure 23)

II-1.La voie classique

L'activation par la voie classique est initiée par la fixation de la première protéine du Complément, C1q, à un de ses ligands. Parmi ceux-ci, les plus importants sont les domaines CH2 du fragment Fc des immunoglobulines IgG1, IgG2, et IgG3 et le domaine CH4 des IgM. Cette activation fait intervenir un complexe macromoléculaire composé de trois protéines : la protéine de reconnaissance, C1q, qui est associée à deux sérines estérases C1r et C1s. Cette fixation entraîne l'auto-activation de C1r, qui clive et active ainsi C1s. Le composant C1s activé clive alors le composant C4 présent dans le plasma en un petit fragment C4a,

libéré en phase fluide, et un fragment majeur C4b, qui se fixe alors de façon covalente à la surface-cible de l'activation.

Le composant C2, circulant dans le plasma, peut alors s'associer au C4b et être clivé à son tour par C1s en un fragment C2a, qui reste associé à C4b, et un fragment C2b libéré en phase fluide.

Ainsi se trouve formé sur la surface activatrice le complexe C4b2a, appelé C3 convertase classique car il a la capacité de cliver C3. L'activité enzymatique est portée par la sous-unité C2a.

II-2.La voie des lectines

La voie des lectines est activée par les structures carbohydrates des micro-organismes. Il existe une similitude avec la voie classique. La protéine de reconnaissance est ici la protéine MBL (**M**annan **B**inding **L**ectin) et est associée à des sérines estérases appelées MASP 1, 2 et 3 (**M**annan-**A**ssociated **S**erine **P**rotease) qui présentent une forte homologie avec C1s et C1r.

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

II-3.La voie alterne

La voie alterne est activée par des substances d'origine bactérienne telles que le lipopolysaccharide (LPS) des bactéries Gram négatives, par des bactéries Gram positives, des virus ou des cellules infectées ou transformées. Les interactions des protéines de la voie alterne aboutissent à la formation de la C3 convertase alterne.

L'assemblage de la C3 convertase alterne commence avec l'association d'une molécule de C3b avec le Facteur B. Cette association permet au facteur B d'être clivé par une sérine protéase circulant sous forme active dans le plasma, le Facteur D, produisant les fragments Ba et Bb. Le fragment Ba s'exclut du complexe tandis que le fragment Bb reste associé à C3b et acquiert une activité enzymatique. Le complexe C3bBb est la C3 convertase de la voie alterne capable de catalyser le clivage de C3 en C3b de façon absolument identique au clivage réalisé par le complexe C4b2a. La C3 convertase alterne est un complexe enzymatique très labile qui peut être stabilisé en s'associant avec la Properdine.

Le premier dépôt covalent de C3b se fait de façon aléatoire mais cette voie d'activation est capable d'une auto-amplification qui est très importante pour la reconnaissance et l'élimination des pathogènes en l'absence d'anticorps spécifiques.

III-Les voies effectrices du système du Complément

A l'issue des 3 voies d'activation, deux C3 convertases (C4b2a, la C3 convertase classique et C3bBb, la C3 convertase alterne) peuvent être formées. Ces deux complexes moléculaires ont une même activité enzymatique qui assure le clivage de la protéine C3 en C3a et C3b. C3a est une petite molécule libérée en phase fluide, possédant des activités biologiques importantes dans la réaction inflammatoire, qui fait partie des *anaphylatoxines*.

Par ailleurs, C3b se fixe de façon covalente sur un résidu thioester de la surface activatrice à proximité de la C3 convertase, et son devenir est multiple, déterminant les différentes voies effectrices du système du Complément.

III-1.La voie d'amplification

Une molécule C3b nouvellement formée peut s'associer avec une nouvelle molécule de facteur B pour former une nouvelle C3 convertase alterne qui clive de nouvelles molécules de C3 et ainsi participe à la boucle amplificatrice de la voie alterne. La voie alterne peut également amplifier l'activation du Complément initiée par les deux autres voies, classique et des lectines.

Ceci permet l'*opsonisation* de la surface activatrice (une bactérie par exemple), c'est à dire son recouvrement rapide par des molécules de C3b. Cette double fonction – reconnaissance et amplification- de la voie alterne souligne l'importance de son rôle dans la défense de l'hôte contre les pathogènes.

III-2.La voie finale commune

L'association des C3 convertases avec des molécules supplémentaires de C3b peut changer leur affinité pour leur substrat et leur conférer une activité dite « C5 convertase ».

En effet, la protéine C5 peut alors se lier aux complexes (C4b2a)C3b ou (C3bBb)C3b et être soumise à leur activité enzymatique.

La protéolyse de C5 (par les sous-unités C2a ou Bb des complexes) détache un petit peptide, le C5a, qui est une autre anaphylatoxine libérée en phase fluide. Le fragment restant est la molécule C5b.

C5b peut s'associer aux composants C6, C7, C8 et C9 pour former le complexe d'attaque membranaire. C5b s'associe d'abord à C6, puis le complexe peut s'associer à C7 puis à C8 qui commencera un ancrage dans la membrane plasmique de la cellule cible.

Le complexe (dit « sublytique ») C5b8 s'associe alors à plusieurs molécules de C9 qui en se polymérisant créent un véritable pore transmembranaire. Ainsi le complexe d'attaque membranaire (appelé mC5b9) permet une lyse osmotique de la cible (microorganisme, cellule transformée).

III-3. Interaction des fragments d'inactivation de C3 avec les récepteurs membranaires : modulation de la réponse immunitaire

Une molécule de C3b peut être inactivée en un fragment inactif, C3bi puis en C3dg, par protéolyse par une enzyme, le facteur I.

Cette protéolyse nécessite que C3b interagisse avec des protéines qui serviront de cofacteurs. Il s'agit d'une protéine circulante, le facteur H, et de deux protéines membranaires, MCP (**M**embrane **C**ofactor **P**rotein ou CD46) et CR1 (**C**omplement **R**eceptor 1 ou CD35).

Le fragment C3dg peut être protéolysé par des enzymes tissulaires en C3d.

Les fragments de clivage de C3 (C3b, C3bi, C3dg et C3d), peuvent interagir avec différents récepteurs cellulaires (CR1 ou CD35, CR2 ou CD21, CR3 ou CD11b/CD18, CR4 ou CD11c/CD18). Ces récepteurs, présents à la surface de cellules de l'immunité, possèdent une expression cellulaire et des fonctions spécifiques. Via l'opsonisation de la cible par C3b, ils permettent de participer à la phagocytose, à la présentation de l'antigène et à la modulation des réponses immunitaires spécifiques.

Ainsi, C3b lié de façon covalente sur les complexes immuns, permet leur élimination grâce à sa fixation notamment sur CR1/CD35 présent en grande quantité à la surface des globules rouges. Ces derniers transportent les complexes immuns jusqu'au foie où ils sont phagocytés par les cellules de Kupffer, d'origine macrophagique, qui possèdent à leur surface les récepteurs CR3 (CD11b/CD18) et CR4(CD11c/CD18).

Une élimination des complexes opsonisés par C3b est également possible via les cellules phagocytaires circulantes. Des mécanismes similaires sont utilisés pour l'élimination des corps apoptotiques.

Enfin, la fixation de C3b sur ses récepteurs cellulaires permet également une modulation de la réponse immunitaire, notamment au niveau du seuil d'activation des lymphocytes B et T.

IV-La régulation

Comme pour toute cascade d'activation, un réseau étroit de protéines circulantes ou membranaires est en place afin de réguler au plus près les différentes voies d'activation. La voie classique est régulée par deux protéines circulantes spécifiques, le C1-Inhibiteur qui interagit avec le complexe C1 et empêche son auto-activation, et la *C4 binding protein* (C4bp), qui, se liant à C4b favorise sa dégradation en C4d par le Facteur I.

La régulation, au niveau de l'initiation et de la dissociation de la C3 convertase alterne, est assurée par le Facteur H qui joue un rôle central pour discriminer les surfaces du soi et du non-soi. Il peut reconnaître les surfaces non-activatrices riches en polyanions comme l'acide sialique, l'héparane sulfate ou d'autres glycosaminoglycans. Il contrôle l'initiation de la C3

convertase alterne en entrant en compétition avec le Facteur B pour la fixation de C3b. Le facteur H accélère également la dissociation de la C3 convertase alterne en déplaçant le fragment Bb de la C3 convertase active.

Le Facteur I et ses cofacteurs pour la dégradation de C3b (facteur H, CR1 et MCP) sont également considérés comme des régulateurs de la voie alterne. Il est à noter que CR1 et MCP peuvent également servir de cofacteurs au facteur I pour la dégradation de C4b.

La protéine membranaire DAF (**D**ecay **A**ccelerating **F**actor ou CD55) est un régulateur négatif des C3 et C5 convertases, classique ou alterne, qui accélère leur dissociation.

Enfin, le complexe d'attaque membranaire est sous le contrôle de deux protéines, une plasmatique, la protéine S, et une membranaire, CD59, qui empêchent la formation sur les membranes, respectivement, des complexes C5b-7 et C5b-8, et la polymérisation de C9.

V-Complément et inflammation

Le Complément, une fois activé, joue un rôle important dans l'induction de lésions tissulaires. En effet, la formation des C3 et C5 convertases induit la libération des anaphylatoxines C3a et C5a qui possèdent d'importantes capacités chimiotactiques sur les cellules inflammatoires dont les polynucléaires neutrophiles, les monocytes et macrophages ainsi que les lymphocytes T et B activés. Via leurs récepteurs, C3aR et les C5aR (CD88 et C5L2), ces petites protéines peuvent activer les cellules endothéliales et les plaquettes mais aussi induire la sécrétion de cytokines et de chimiokines à activité pro-inflammatoire. De plus, C3b, par l'intermédiaire des récepteurs CR1, CR3 et CR4 peut activer les leucocytes. Enfin, C5b9, y compris des complexes sublytiques C5b7 et C5b8 formés à la surface des cellules cibles, induisent l'hydrolyse des phospholipides membranaires et l'activation des protéines G. Ces complexes sont ainsi capables de transmettre un signal et de stimuler différentes fonctions cellulaires comme la synthèse de cytokines ou l'activation de proto-oncogènes intervenant dans le cycle cellulaire.

L'ensemble de ces phénomènes, démontrés dans de nombreuses situations pathologiques (maladies auto-immunes, syndrome d'ischémies re-perfusion, chocs septiques mais aussi dans l'allergie ou les contextes de rejet de greffe), ont fait, depuis quelques années, du Système du Complément la cible de plusieurs molécules à visées thérapeutiques.

A retenir

- Le système du Complément fait partie de l'immunité innée
- La voie classique est principalement activée par les fragments Fc des immunoglobulines agrégées
- La voie des lectines est activée par les structures carbohydrates des micro-organismes
- La voie alterne est activée par des substances d'origine bactérienne telles que le LPS des bactéries Gram négatives, des bactéries Gram positives, des virus ou des cellules infectées ou transformées
- Les trois voies d'activation aboutissent à la formation de deux complexes moléculaires (les C3 convertases) ayant la même activité enzymatique qui est le clivage de la protéine C3 en C3a et C3b
- Le dépôt de C3b sur une surface participe à l'opsonisation
- L'activation de la voie finale commune aboutit à la formation du complexe d'attaque membranaire qui détruit la cible par lyse osmotique
- Les fragments de clivage de C3 peuvent interagir avec différents récepteurs cellulaires présents à la surface de cellules de l'immunité et ainsi moduler la réponse immunitaire spécifique
- Un réseau étroit de protéines circulantes ou membranaires est en place afin de réguler les différentes voies d'activation
- Le système du Complément est un acteur important de l'inflammation locale et des lésions tissulaires par l'intermédiaire des anaphylatoxines C3a et C5a.

Figure 23. Voies d'activation du système du Complément.
 Les trois voies (classique, des lectines et alterne) ainsi que la voie finale commune sont en bleu. Les fonctions effectrices associées à l'activation du complément sont notées en vert.

