

28 Complément et inflammation

Introduction

Le complément est un système de protéines sériques qui comporte une trentaine de constituants, solubles et membranaires. Il est impliqué dans la réponse innée aux infections, dans l'élimination des complexes immuns et dans la régulation de la réponse spécifique.

Les protéines du complément sont des enzymes, et sont inactivées par un chauffage du sérum pendant une heure à 56°C (sérum décomplémenté).

Le système du complément est une cascade enzymatique qui peut être activée selon trois voies distinctes : **la voie classique, la voie alterne, et la voie des lectines**. Ces trois voies aboutissent à la **voie finale commune**, ou formation du **complexe d'attaque membranaire (MAC)**.

1 La voie classique

1.1 Activation

Activée par les **complexes immuns**.

Implique les composants C1 à C9,

⇒ et n'est active qu'en présence de Ca^{2+} et de Mg^{2+} .

La première étape est la reconnaissance du complexe immun par la molécule C1q, au niveau de l'Ig.

Toutes les Ig n'activent pas le complément de la même façon :

- ⇒ les **IgM** sont les plus fortement activatrices, (une seule molécule suffit),
- ⇒ les **IgG 1,2 et 3** sont activatrices (mais 2 molécules au moins sont nécessaires),
- ⇒ les IgG4, les IgA et les IgE ne sont pas activatrices.

La molécule C1q, grâce à sa conformation particulière (dite en bouquet de tulipe) peut fixer plusieurs Ig en même temps.

1.2 cascade enzymatique

- ⇒ Le C1q fixé sur un complexe immun peut activer le C1r et le C1s,
- ⇒ le C1r et le C1s vont cliver les composant C4 et C2 en C4a, C4b, C2a et C2b.
 - C2b et C4a sont relargués dans le plasma
 - C4b et C2a vont se fixer sur une surface activatrice pour former le complexe C4b2a ou **C3 convertase classique**.
- ⇒ Cette C3 convertase classique est capable de cliver le C3 en C3a qui est relargué,
- ⇒ et C3b qui va se fixer sur la surface à coté de C4b2a pour former la **C5 convertase classique**.

1.3 Phase effectrice : formation du MAC

Le C5b, formé par la C5 convertase, se fixe sur un deuxième site membranaire,

⇒ Il recrute les molécules C6, C7, C8 et plusieurs molécules C9 pour former le **MAC**.

La polymérisation des molécules de C9 permet de créer des pores de 10 nm dans la membrane d'une cellule, aboutissant à sa lyse.

Cette étape est commune à toutes les voies d'activation du complément.

1.4 Remarques sur la voie classique

C'est la *voie majoritaire* d'activation du complément.

- ⇒ La fixation du C4b et du C3b à la surface d'un complexe immunitaire le maintient en solution et empêche son dépôt tissulaire. C'est pourquoi certains déficits complets en protéines du complément (C1, C4), bien que rares sont fortement associés à des maladies impliquant les complexes immunitaires, tel le lupus érythémateux disséminé.
- ⇒ Les fragments C4a, C3a et C5a, sont capables de déclencher une réaction inflammatoire en se liant à des récepteurs (monocytes, macrophages, polynucléaires, mastocytes, plaquettes) et sont appelés **anaphylatoxines**.

2 La voie alterne

La voie alterne est un **système de défense anti-microbien** appartenant à l'immunité innée.

- Elle met en jeu les facteurs **B, D, C3, et la properdine**.

A la différence de la voie classique, elle est uniquement magnésium dépendante.

2.1 Activation

La voie alterne nécessite une **surface activatrice** (peu sialylée, des lipopolysaccharides bactériens, certains composants de membrane de levure, etc..)

- ⇒ La première étape est un clivage spontané du C3 (qui existe à bas bruit physiologiquement).
- ⇒ qui conduit à l'association du fragment C3b avec le facteur B.
- ⇒ Ce complexe se fixe alors sur la membrane activatrice (sinon il est dégradé très rapidement), où le facteur D va venir cliver le facteur B en Ba et Bb.
- ⇒ Ba est relargué, et sur la membrane se forme le complexe C3bBb ou **C3 convertase alterne**.

Ce complexe est capable de cliver en continu des molécules de C3.

2.2 Phase amplificatrice

La C3 convertase alterne peut être stabilisée par la properdine,

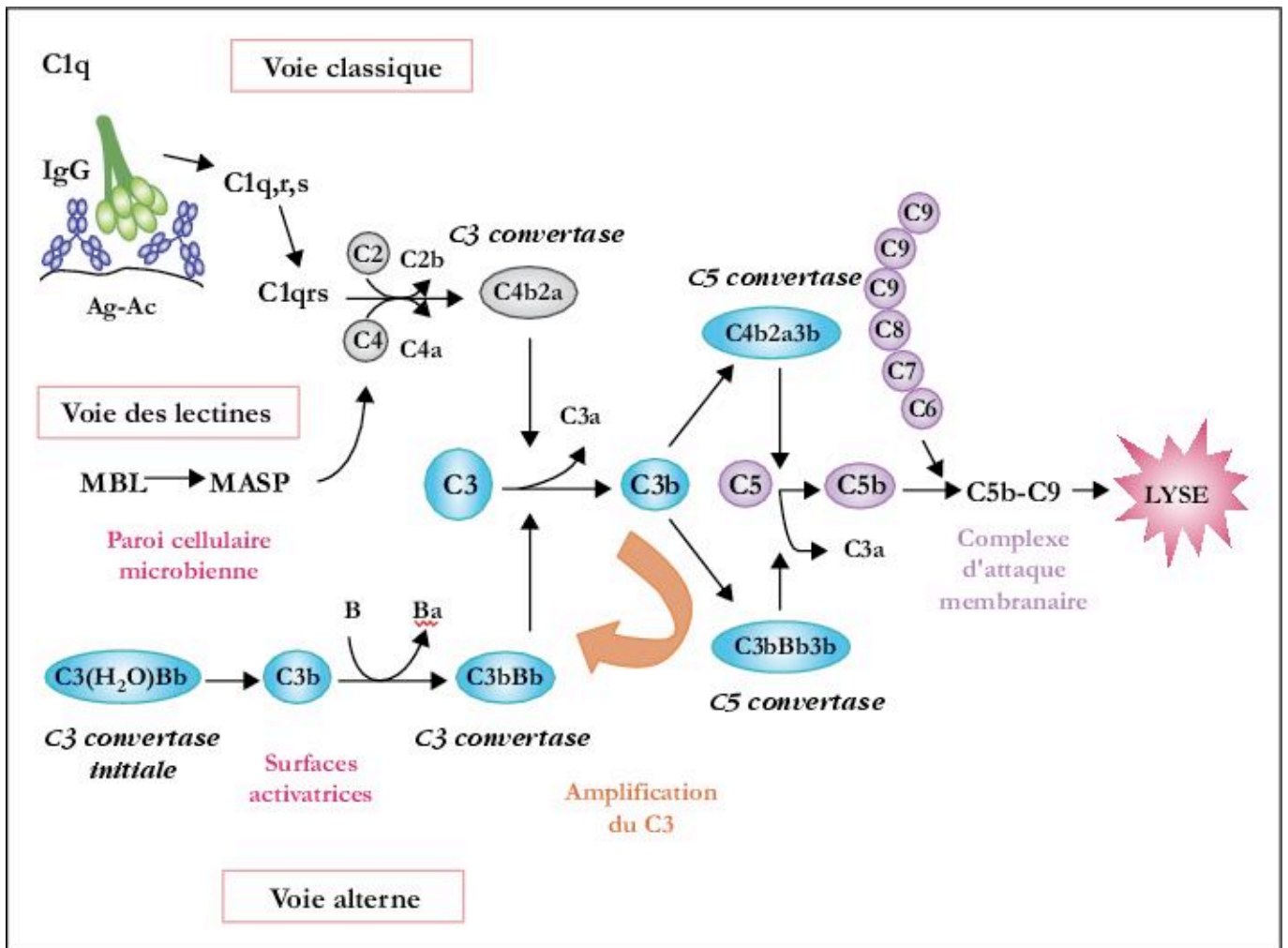
- ⇒ elle va pouvoir alors cliver de nombreuses molécules de C3 qui vont se lier à du facteur B pour produire de nouvelles C3 convertase alternes, aboutissant ainsi à une boucle d'amplification.
- ⇒ La fixation de plusieurs molécules de C3b à côté d'une C3 convertase alterne forme une **C5 convertase alterne**.

La voie classique rejoint alors la voie alterne dans la voie finale commune.

3 Voie des lectines

De découverte plus récente, cette troisième voie est moins bien connue.

- ⇒ Elle est activée par les surfaces comportant du **mannose** (qui n'est pas présent sur les cellules humaines). La protéine initiatrice de cette voie est la *Mannose Binding Lectine (MBL)*.
- ⇒ Elle se fixe spécifiquement sur le mannose, et active les **MASP1 et 2** (Mannose associated serin protease). Les MASP sont capables de cliver le C2 et le C4 et de rejoindre ainsi la voie classique.



4 Régulation du complément

Le système du complément est un système destiné à une activation locale et transitoire ; aussi il existe de nombreux systèmes pour limiter son action dans le temps et dans l'espace.

4.1 Régulation spécifique de la voie classique

Le C1 inhibiteur (C1inh) :

Cette molécule dissocie C1r et C1s de C1q
 ⇒ empêche son interaction avec les complexes immuns.

La C4 binding protein (C4bp) :

⇒ Elle permet la lyse du C4b par le facteur I.

4.2 Régulation spécifique de la voie alterne

Facteur H et I :

- ⇒ Le facteur H se fixe sur le C3b à la place du facteur B de façon compétitive, ce qui inactive la C3 convertase alterne.
- ⇒ De plus, une fois lié à H, le C3b peut être clivé par le facteur I en C3Bi, qui est définitivement inactivé.

4.3 Régulation par récepteurs membranaires

Le DAF (Decay Accelerating Factor, CD55) :

Il est fixé sur toutes les cellules sanguines, épithéliales et endothéliales, et est capable de dissocier très efficacement les C3 convertases.

Les MCP (Membrane Cofactor Proteins, CD46) :

Cette molécule est présente sur la membrane des cellules nucléées. Elles fixent C3b et C4b et facilitent l'action du facteur I sur C3b.

CR1 (CD35) :

Ce récepteur au complément fixe C3b et C4b et sert de cofacteur au facteur I.

5 Fonctions physiologiques du complément

5.1 Rôle dans l'inflammation

la libération d'**anaphylatoxines**

5.2 Opsonisation

Cette opsonisation est due à des récepteurs présents à la surface des phagocytes :

- ⇒ CR1 (CD35), qui fixe C3b et C4b
- ⇒ CR3 et 4 (CD11b/CD18 et CD11c/CD18), molécules de la famille des intégrines, qui fixent C3i.

5.3 Cytolyse

La formation du MAC est capable de provoquer la lyse de la cellule-cible (bactérie ou virus) ,à enveloppe lipidique.

5.4 Régulation de l'immunité spécifique

Le complément est capable d'induire des signaux de prolifération (CR2) et de différenciation (CR1) aux LB. De plus, les récepteurs CR1,2, et 3 jouent un rôle dans la présentation de l'Ag aux LB par les cellules dendritiques folliculaires au sein des centres germinatifs.

5.5 Solubilisation et transport des complexes immuns

Le récepteur CR1 permet aux hématies d'assurer le transport des complexes immuns circulants vers le foie ou la rate, où ils seront éliminés.

6 Exploration biologique du complément

Trois examens de base à connaître : le CH50, le dosage du C3 et du C4.

6.1 Le CH50 (Capacité hémolytique 50%)

C'est un test fonctionnel de la voie classique et de la voie finale commune. Il est réalisé avec des globules rouges de moutons sensibilisés par des anticorps (lapin anti-mouton, encore appelés hémolysine dans ce cadre). Le complexe immun GRM-hémolysine active le complément par la voie classique et provoque la lyse des hématies, mesurées par la densité optique du surnageant. Le CH50 représente la quantité de plasma nécessaire à lyser 50% des globules rouges présents.

6.2 Dosage du C3 et C4.

Ces dosages sont réalisés par immunonéphélométrie classique.

6.3 Interprétations de base

Hypercomplémentémie : syndrome inflammatoire

Hypocomplémentémies :

- ⇒ consommation par la voie classique (CH50 bas, C3 et C4 bas)
- ⇒ déficit génétique en une protéine de la voie classique ou finale (CH50 à 0, C3 ou C4 normaux.) Le déficit homozygote le plus fréquent est le déficit en C2.
- ⇒ déficit en C1inh (CH50 diminué, C4 effondré) → Oedème angioneurotique

7 Physiopathologie de l'inflammation

L'inflammation désigne une réponse non spécifique de l'organisme à une agression (traumatisme, infection...). Elle est cliniquement caractérisée par l'association : **rougeur, chaleur, douleur et tuméfaction**. Ces signes cliniques sont expliqués par les mécanismes physiopathologiques mis en cause :

- accroissement du flux sanguin dans la zone concernée
- augmentation de la perméabilité capillaire (d'où œdème)
- migration de cellules immunitaires vers la zone lésée
- libération de différents médiateurs solubles

7.1 Initiation de la réponse inflammatoire

par les facteurs de la coagulation et le complément.

libère des molécules chimiotactiques et agissant sur les vaisseaux.

Le principal système en cause est le système des kinines, mis en jeu par les protéines de la coagulation. La bradykinine par exemple est un puissant vasodilatateur.

Les anaphylatoxines sont capables par elles-mêmes d'agir sur la perméabilité vasculaire et les muscles lisses, mais sont également chimiotactiques pour les polynucléaires (C5a notamment) et peuvent provoquer le relargage d'autres médiateurs solubles.

7.2 Médiateurs solubles de l'inflammation

L'histamine : sécrétée par les basophiles et les mastocytes, elle augmente la perméabilité vasculaire et la contraction des muscles lisses.

La **sérotonine** : sécrétée par les plaquettes, elle augmente la perméabilité vasculaire

Les **prostaglandines** : elles interviennent dans tous les processus.

Les **cytokines** : principalement L'Il1, l'Il6 et le TNF. Elles sont responsables de la fièvre (Il1 surtout), d'un chimiotactisme sur les neutrophiles et les macrophages

Le **PAF-acéther** : sécrété par les polynucléaires neutrophiles, c'est un puissant agrégant plaquettaire et un agent chimiotactique des neutrophiles.

Les **radicaux libres** : produits par les phagocytes. Ils sont responsables d'une cytotoxicité non spécifique qui agit sur les cellules phagocytées. Ils peuvent être relargués à l'extérieur et sont alors responsables de lésions tissulaires.

7.3 Cellules de l'inflammation

Les premières cellules arrivant sur le site de l'inflammation sont les polynucléaires neutrophiles, suivis des macrophages, puis des lymphocytes si une réponse immunitaire spécifique a lieu.

On trouve donc :

- ⇒ plus de neutrophiles dans les foyers d'infection aiguë
- ⇒ et plus de macrophages et de lymphocytes dans les foyers d'inflammation chronique.

Les cellules responsables de la sécrétion des médiateurs sont les mastocytes, les polynucléaires, les macrophages, les monocytes, et les plaquettes.