

Rappels d'immunologie fondamentale



Démarche coordonnée par le Dr Aurore COLLET, Département d'Immunologie de l'Université de Lille

Système du complément

Dr Aurore COLLET

Institute for Translational Research in Inflammation – Unité INSERM U1286

Département d'Immunologie - Université de Lille – UFR3S



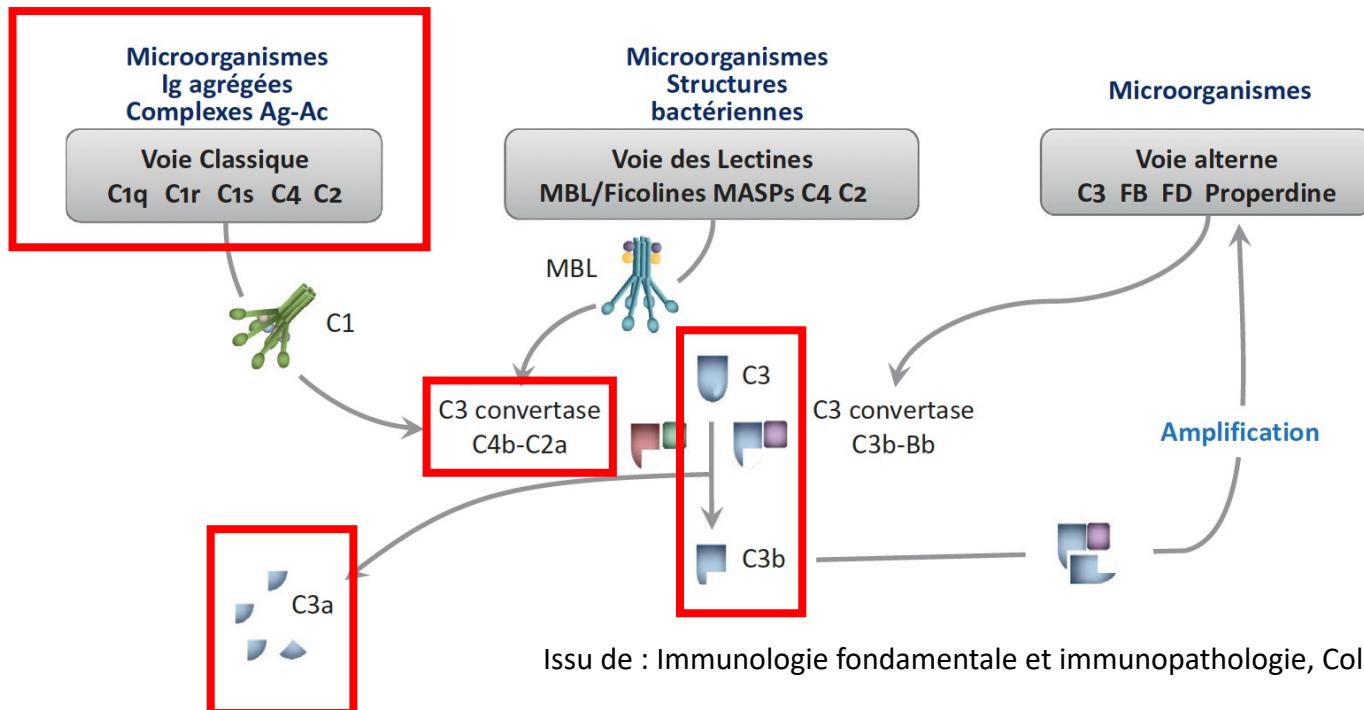


Le complément, c'est quoi ?

- Un des plus **anciens** mécanismes de défense contre les infections, faisant partie de l'**immunité INNÉE**
- **Ensemble de protéines** à synthèse principalement **hépatique**
- Protéines **circulantes** OU **membranaires** (récepteurs des protéines circulantes, rôle régulateur)
- Fonctionnement par **cascade d'activation** par protéolyse successive de protéines circulantes

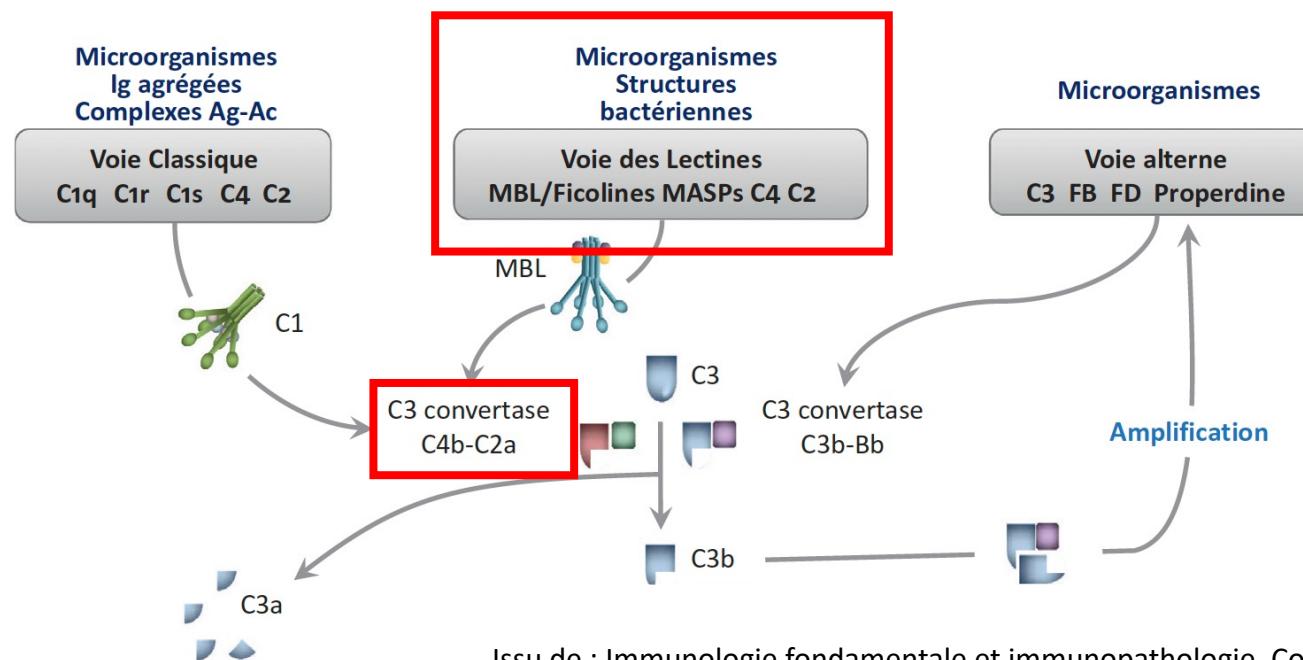
Le complément, ça sert à quoi ?

- **Défense contre les infections**
 - Opsonisation permettant la phagocytose
 - Recrutement de cellules inflammatoires
 - Lyse de l'agent infectieux
- **Elimination des complexes immuns** circulants et des **cellules en apoptose**
- **Modulation de la réponse immunitaire adaptative**



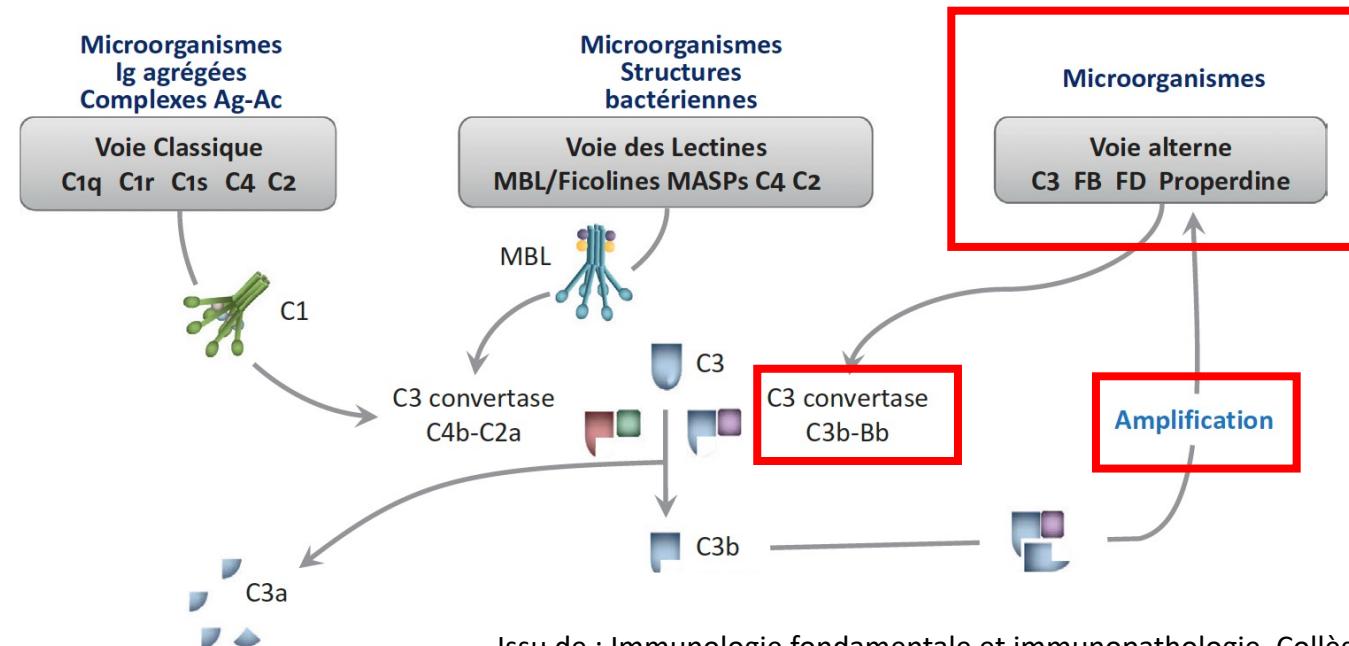
Issu de : Immunologie fondamentale et immunopathologie, Collège des Enseignants d'Immunologie (ASSIM), 2018

- **3 voies** qui convergent l'**activation du C3**
 - *Via* la formation de **C3 convertases** qui ont pour rôle de **cliver le C3** (en C3a et C3b)
- **Voie classique :**
 - Fixation du C1q à un domaine du fragment Fc des **Ig agrégées** ou complexe Ag/Ac (= **complexe immun**)
 - Clivage du C4 (en C4a et C4b) et du C2 (en C2a et C2b)
 - Formation de la **C3 convertase classique** = **C4b-C2a**



Issu de : Immunologie fondamentale et immunopathologie, Collège des Enseignants d'Immunologie (ASSIM), 2018

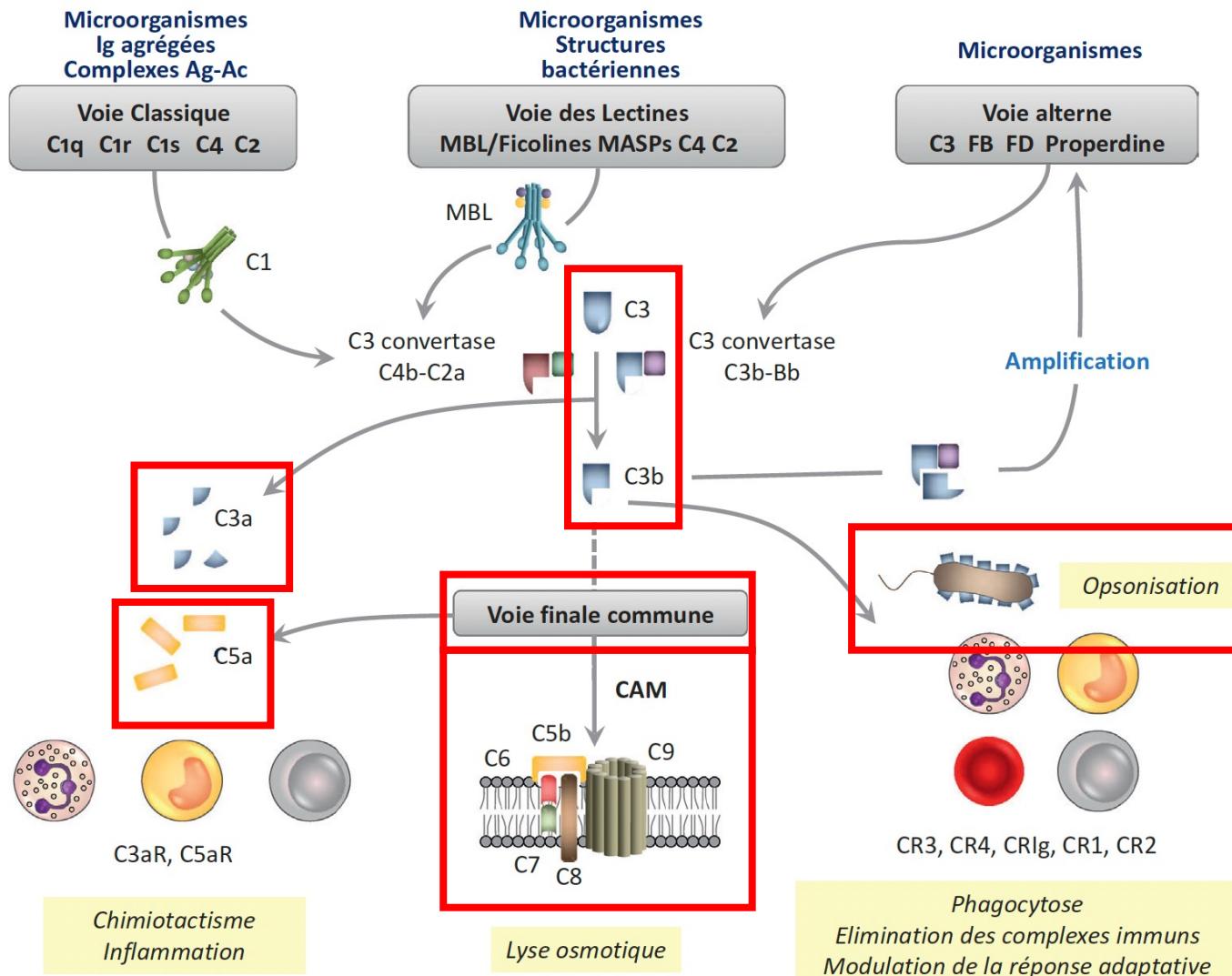
- **3 voies** qui convergent l'**activation du C3**
 - *Via* la formation de **C3 convertases** qui ont pour rôle de **cliver le C3** (en C3a et C3b)
- **Voie des lectines :**
 - Activation par des **groupements carbohydrate**s des surfaces des **micro-organismes**
 - Reconnaissance par des PRR solubles = **MBL** et **ficollines**
 - Association avec les **MASP** (sérines protéases) qui clivent le C4 et le C2 (= comme dans la voie classique)
 - Formation d'une **C3 convertase** identique à celle de la voie classique = **C4b-C2a**
 - Peut aussi activer la **voie alterne**



Issu de : Immunologie fondamentale et immunopathologie, Collège des Enseignants d'Immunologie (ASSIM), 2018

- **3 voies** qui convergent l'**activation du C3**
 - *Via* la formation de **C3 convertases** qui ont pour rôle de **cliver le C3** (en C3a et C3b)
- **Voie alterne :**
 - Activation par des **substances d'origine infectieuse** (ex : LPS)
 - Association du C3b avec le facteur B → clivage du B par le facteur D (en Ba et Bb)
 - Formation de la **C3 convertase alterne = C3b-Bb**
 - Particularité : fonctionnement à minima en permanence par **lyse spontanée du C3** (en C3a et C3b) → régulation +++

Les voies effectrices du complément



- **C3 convertase** : clivage du C3 en C3a et C3b
- **C3a** : **anaphylatoxine** → amplification de la réaction inflammatoire
- **C3b** : **opsonisation** de la surface activatrice → phagocytose
- **Formation C5convertase** = voie finale commune
 - Par association d'une C3convertase à une molécule de C3b
 - **Clivage C5** en C5a et C5b
 - **C5a** : **anaphylatoxine**
 - **C5b** : association avec C6, C7, C8 et C9 pour former le **complexe d'attaque membranaire**
 - Formation **pore membranaire**
 - **Lyse osmotique** de la cible

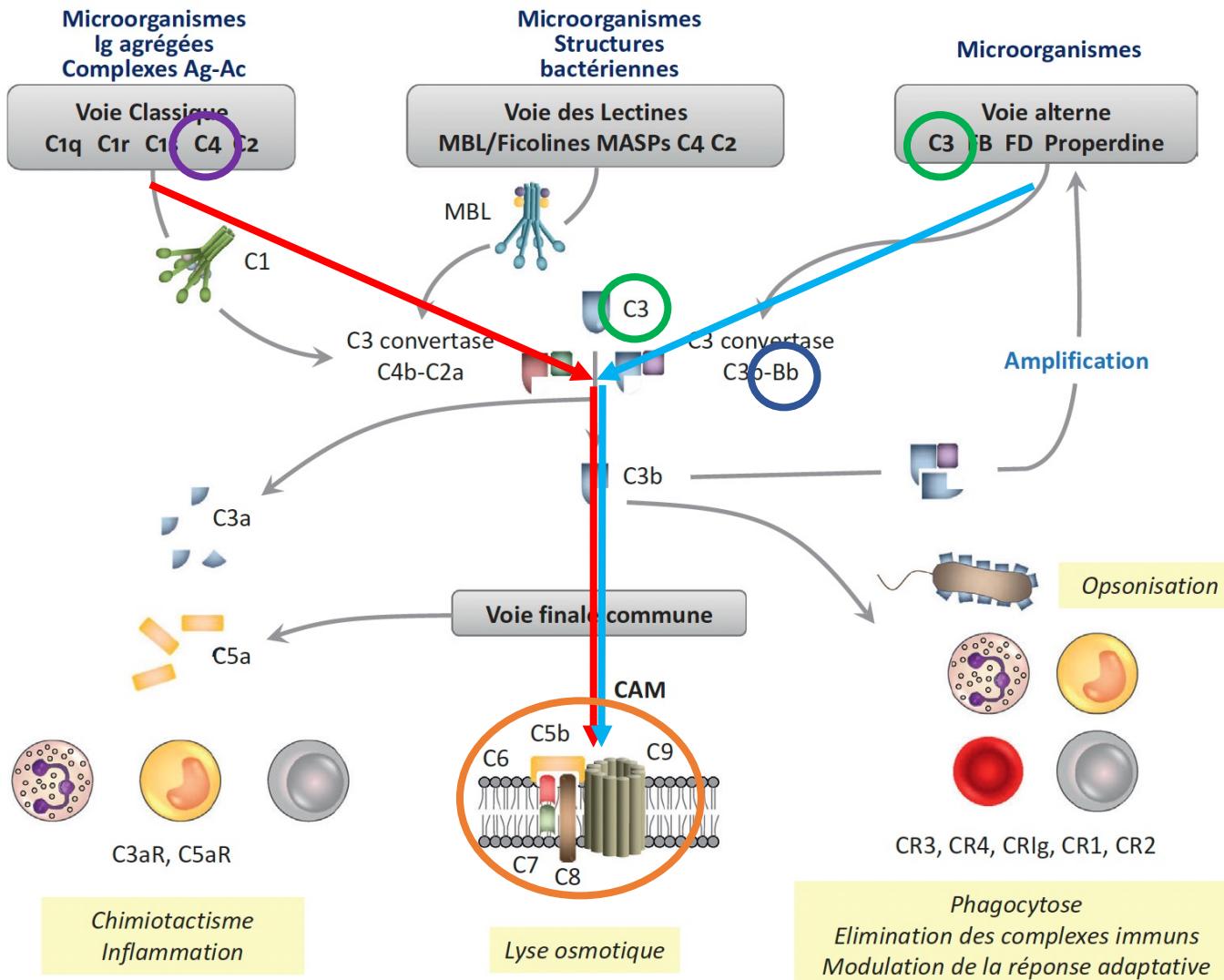


- **Système du complément = finement régulé**
 - Dissociation spontanée des convertases
 - Réseau de protéines régulatrices circulantes et membranaires
- **Modulation du SI : interaction de fragments du complément et de récepteur cellulaires spécifiques**
 - **Opsonisation** par le C3b :
 - Phagocytose (reconnaissance par le CR3 et CR4 des cellules phagocytaires)
 - Elimination des complexes immuns circulants (reconnaissance par le CR1 des GR, CR3 et CR4 des cellules phagocytaires)
 - **Recrutement des cellules immunitaires** (C3a et C5a reconnus par C3aR et C5aR sur les cellules inflammatoires)
 - **Activation des LB** (reconnaissance du pathogène par le BCR + des produits de protéolyse du C3 par le CD21/CR2)
→ réponse humorale efficace et rapide
- **Rôle en pathologie :**
 - **Déficit en protéine du complément** : sur-risque infectieux (déficit immunitaire)
 - **Activation du complément** : maladies auto-immunes
 - **Défaut de régulation des protéines du complément** : pathologies rénales, angioédèmes
- **Rôle en thérapeutique** : molécules bloquant le C5

Exploration du complément en pratique



Rôle en pathologie et en thérapeutique → nécessité d'exploration biologique



- **Tests fonctionnels**
 - **CH50*** (voie classique + finale commune)
 - **AP50** (voie alterne + finale commune)
- **Dosages spécifiques**
 - **C3***
 - **C4***
 - Fragments d'activation : **sC5b9, Bb**
- **Exploration des protéines régulatrices**
- **Approches génétiques**

* = en 1^{ère} intention



- **Système ancestral de défense contre les infections**, composé de protéines solubles et membranaires
- **3 voies d'activation :**
 - **Voie classique** dépendante des complexes immuns
 - **Voie des lectines** dépendante de la MBL (récepteur de l'immunité innée)
 - **Voie alterne** (activation spontanée et par les composants de micro-organismes)
- **3 fonctions essentielles** dans la lutte contre les agents infectieux :
 - **Amplification de la réponse inflammatoire** (anaphylatoxines)
 - **Opsonisation** → phagocytose
 - **Lyse osmotique** (formation du complexe d'attaque membranaire)
- **Régulation fine** (⚠ pathologies sévères)
- **Explorations :**
 - Tests fonctionnels
 - Dosages spécifiques
 - Approches génétiques

Merci de votre attention !



Sources :

Immunologie fondamentale et immunopathologie, Collège des Enseignants d'Immunologie (ASSIM), 2018

<https://www.elsevier-masson.fr/immunologie-fondamentale-et-immunopathologie-9782294756580.html>



Pour en savoir plus :

<https://moodle.univ-lille.fr/course/view.php?id=40019>

Pour les utilisateurs de l'Université de Lille : lien et QR code permettant l'accès à des ressources complémentaires à propos du thème de la vidéo (nécessite un accès à Moodle)

