

1. Le complément

Définition Le complément désigné par le symbole «C» est un système complexe de protéines plasmatiques ayant un rôle fondamental dans l'opsonisation des pathogènes et l'activation de la réponse inflammatoire. Le complément, élément de l'immunité naturelle, existe sous forme inactive et la plupart de ses facteurs sont synthétisés par les macrophages et les hépatocytes.

Voies d'activation du complément Il existe 3 voies distinctes par lesquelles le complément peut être activé: la voie classique, la voie alterne et la voie des lectines. Ces voies sont activées par différentes cascades qui convergent vers un même ensemble de molécules effectrices.

A. Voie classique

A.1. Activateurs de la voie classique La voie classique est activée par les complexes Ag-Ac dont l'anticorps est de type IgM ou IgG.

A.2. Composants de la voie classique

- **C1:** Complexe macromoléculaire de 3 protéines C1q, C1r, C1s.
- **C1q:** Partie la plus lourde du complément (410 KDa), est un complexe de 6 sous unités polypeptidiques présentant chacune une structure en tulipe se terminant par une partie globulaire portant le site de liaison aux régions Fc des Ac.
- **C1r et C1s:** Pro-enzymes susceptibles d'être activées, ces deux composés forment un tétramère en présence de Ca^{2+} : $(\text{C1r})_2\text{-Ca}^{2+}\text{-(C1s)}_2$.
- **C4 et C2:** Deux protéines spécifiques de la voie classique (une diminution des taux sériques témoigne une activation pathologique de cette voie).

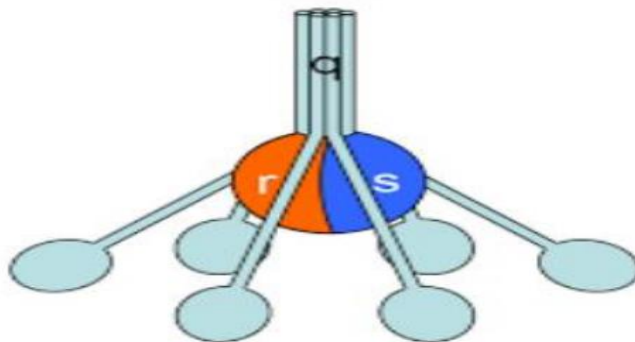


Figure 1: Structure du complexe C1.

A.3. Cascade de la voie classique Le C1q s'attache au fragment Fc des IgM et IgG et entraîne l'activation du C1r qui se transforme de l'état pro-enzyme à l'état enzyme. Le C1r clive le C1s en deux polypeptides C1sa (34 KDa) et C1sb (76 KDa), la plus petite sous unité est une sérine estérase. Le C1s se comporte comme une enzyme capable de cliver les deux molécules C4 et C2 en C4a, C4b et C2a, C2b.



Les deux fragments C4b, C2a forment ensemble la **C3 convertase classique (C4b2a)**. Cette réaction s'effectue en présence d'ion Mg^{2+} . La C3 convertase clive le **C3** en deux parties **C3a** et **C3b**. Ce dernier fragment se fixe à la surface de la cellule cible au niveau de complexe Ag-Ac-C4b2a. **Le complexe C4b2a3b représente la C5 convertase**, il possède des propriétés d'opsonisation et d'adhérence. Les fragments C4a, C3a et C5a possèdent des propriétés anaphylatoxiques et chimiotactiques. L'activation du complexe lytique: lorsque le C5 se lie au C3b, il devient substrat pour la C5 convertase classique et alterne qui le clive en deux fragments C5a et C5b. Le fragment C5b (171 KDa) se fixe à la membrane de la cellule cible. Autour du quel viennent se fixer les autres molécules du complément du C6 jusqu'à C9. Cette fixation est une suite de réactions non enzymatiques puisque ces composants circulent dans le plasma sous forme active. Le complexe C5, 6, 7 se fixe solidement sur la membrane, il fixe ensuite le C8 qui s'insèrent dans la membrane, plusieurs molécules C9 (poly C9 ou (C9)_n) viennent se fusionner avec le complexe C5, 6, 7, 8 et forme un pore dans la membrane de la cible. Le complexe C5, 6, 7, 8, (C9) est appelé **Complexe d'Attaque Membranaire (CAM)**.

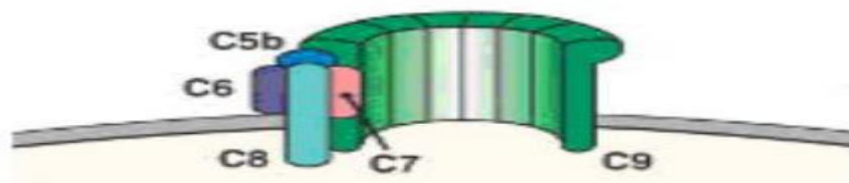


Figure 2: Structure du complexe d'attaque membranaire.

B. Voie alterne

B.1. Activateurs de la voie alterne sont:

- 1) Les cellules infectées par virus.
- 2) Les endotoxines bactériennes.
- 3) Les levures, les parasites et le venin du cobra.
- 4) Les agrégats d'IgA et IgE (ne fixant pas le C1).

B.2. Composants de la voie alterne Les principales protéines impliquées dans la voie alterne sont:

- 1) **Le facteur B:** une protéine de 95 KDa (sa concentration sérique est de 250 µg/l).
- 2) **Le facteur D:** globuline de 25 KDa.
- 3) **La properdine ou facteur P:** une protéine constituée de quatre sous unités identiques, elle stabilise la C3 convertase alterne.
- 4) **Le composant C3b du complément.**

B.3. Cascade de la voie alterne

- 1) **Le facteur B** est clivé par **le facteur D** en deux fragments **Ba** et **Bb**. La liaison **C3bBb** en présence des ions **Mg** forme **la C3 convertase alterne**.
- 2) Le complexe C3b-Bb est stabilisé par la properdine.
- 3) Le C3 est ainsi clivé en C3a et C3b par la C3 convertase.
- 4) **Le complexe (C3b) 2 Bb** possède la fonction protéolytique de **la C5 convertase**, il va hydrolyser le C5 en C5a et C5b.
- 5) Après formation du C5b, les composants C6, C7, C8 et C9 vont se fixer de la même manière que la voie classique

C. La voie des lectines

La voie des lectines est activée par les structures carbohydrates des microorganismes. Il existe une similitude avec la voie classique. La protéine de reconnaissance est ici la protéine **MBL (Mannan Binding Lectin)** et est associée à des sérines estérases appelées **MASP 1, 2 et 3 (Mannan-Associated Serine Protease)** 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.

IV.1.1.3. Conséquences biologiques de l'activation du complément 1) Lyse de certaines bactéries par le complexe d'attaque membranaire CAM formé par l'activation des composés

terminaux C5 à C9. 2) Oponisation par dépôt de C3b, ce qui facilite la phagocytose. 3) Activité pro-inflammatoire, liée surtout aux composés **C3a et C5a anaphylatoxines**.

2. Les cytokines

Les cytokines sont des médiateurs solubles ou membranaires assurant la communication entre les cellules. Au cours de la réponse innée, toutes les cellules immunitaires ainsi que les cellules épithéliales et endothéliales peuvent produire des cytokines. On distingue principalement :

- 1) **Les cytokines pro-inflammatoires** comme le TNF, l'IL-1, l'IL-6, l'IL-12, les IFN α , β et γ , l'IL-15, IL-17.
- 2) **Les cytokines chimio-attractantes (chimiokines)** comme CXCL8 (IL-8) ;
- 3) **Les cytokines régulatrices de l'inflammation** comme l'IL- 10 ou le TGF β .

Les cibles de ces cytokines de l'immunité innée sont les cellules de l'immunité innée elles-mêmes (auto-entretien et régulation de l'inflammation), mais aussi des organes comme le foie (synthèse des protéines de la phase aiguë comme la CRP), l'hypothalamus (induction de la fièvre) ou les cellules endothéliales (activation de la coagulation).

Les modes d'action des cytokines

A. Pléiotropie: Une cytokine peut exercer des effets biologiques différents sur des cellules différentes.



Figure 3: La Pléiotropie

B. Redondance: Une activité biologique donnée peut être provoquée par des cytokines distinctes.

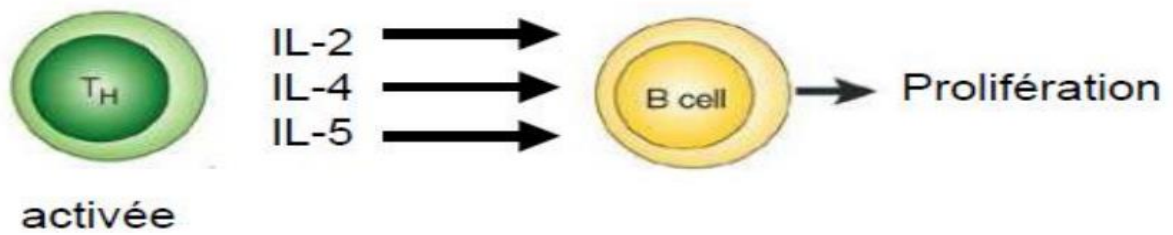


Figure 4: La Redondance

C. Synergie : Une combinaison de cytokines produit un effet plus important que la somme des effets de chacune d'elles.

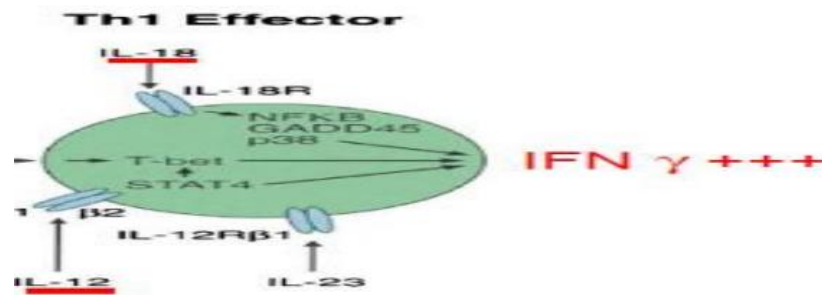


Figure 5: La Synergie

D. Antagonisme: Lorsque une cytokine inhibe l'effet d'une autre cytokine

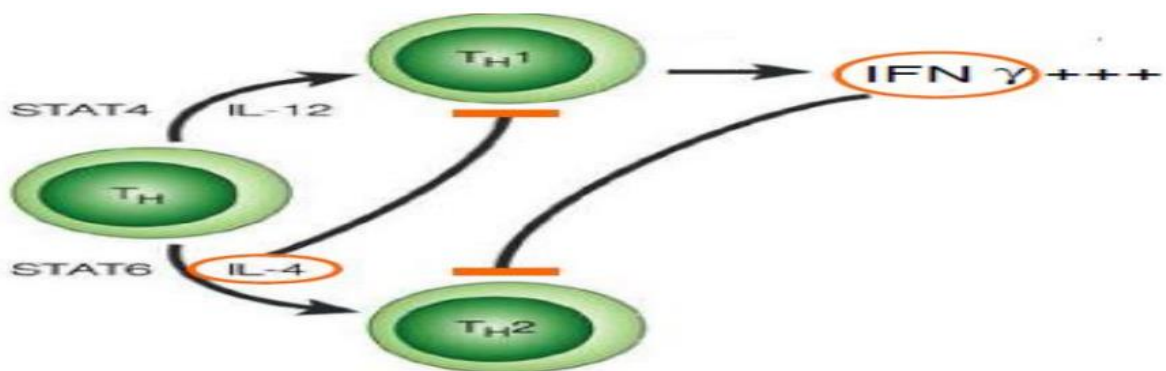


Figure 6: L'Antagonisme

E. Action en «cascade»: influencent souvent la synthèse d'autres cytokines.

F. Une même cytokine peut avoir un effet activateur sur un récepteur et inhibiteur sur un autre récepteur.

G. Certains récepteurs sont spécifiques d'une cytokine, d'autres sont sensibles à

plusieurs cytokines.

H. Un même récepteur peut être présent sur plusieurs types de cellules

Les modes de sécrétion

A. **Double ubiquité:** Une même cytokine peut être produite par différents types cellulaires et une cellule donnée peut produire plusieurs cytokines différentes.

B. **Autocrine:** lorsque la cytokine agit sur la cellule qui l'a sécrété.

C. **Paracrine:** lorsque la cytokine agit sur les cellules avoisinant la cellule qui l'a sécrété.

D. **Endocrine:** lorsque la cytokine passe dans la circulation sanguine pour agir sur des cellules situées loin de son site de production.

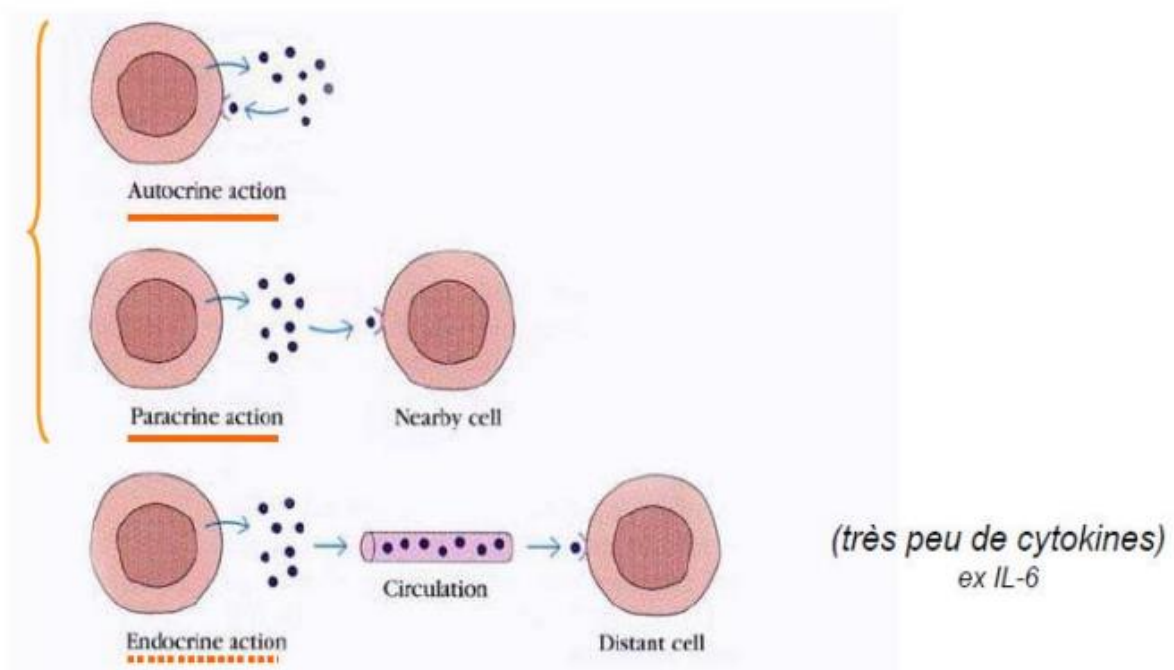


Figure 7: Les modes de sécrétions des cytokines

3. La réaction inflammatoire (L'inflammation)

L'inflammation est l'ensemble des mécanismes réactionnels de défense par lesquels l'organisme reconnaît, détruit et élimine toutes les substances qui lui sont étrangères. Les causes de l'inflammation sont nombreuses et variées : **agent infectieux, substance étrangère inerte, agent physique, lésion cyto-tissulaire post-traumatique...etc**

IV.1.3. 1. Les effets cliniques de l'inflammation

A. Rougeur : Due à la dilatation des vaisseaux et à l'augmentation du débit sanguin

B. Chaleur : Due à la dilatation des vaisseaux et à l'augmentation du débit sanguin

C. Douleur: Due à la combinaison de : - la pression sur les terminaisons nerveuses - l'effet direct des effecteurs chimiques libérés suite à la réponse inflammatoire

D. Gonflement (œdème): Du à l'accumulation des exsudats essentiellement la partie fluide.

IV.1.3. 2. Les étapes de l'inflammation

Étape 1 : Lésion cutanée permettant le passage de la barrière naturelle. Les agents pathogènes (bactéries) traversent l'épiderme puis atteignent le derme.

Étape 2 : Contamination conduisant à la pénétration des micro-organismes qui vont débuté leur multiplication cellulaire. C'est le début de l'infection.

Étape 3 : Reconnaissance spécifique du pathogène par des cellules immunitaires (sentinelles) et production de médiateurs chimiques.

Étape 4 : Dilatation locale des capillaires sanguins dus à la sécrétion d'histamine et de prostaglandine par les mastocytes. Ce qui conduit au gonflement de la plaie et à sa rougeur (érythème et œdème) provoquant la diapédèse. Les terminaisons nerveuses présentes sont stimulées et envoient un signal de douleur au cerveau.

Étape 5 : Diapédèse : Les granulocytes et les monocytes circulant dans les vaisseaux sanguins vont traverser leur paroi et venir au contact des micro-organismes par chimiotactisme suite à la libération des médiateurs chimiques (cytokines).

Étape 6 : Phagocytose. Les macrophages sont activés et fixent à leur surface les microorganismes grâce à des récepteurs et les internalisent. Ils vont ensuite les digérer.