

Le système du Complément et sa régulation

Dr. Marie-Agnès Dragon-Durey

Service d'Immunologie Biologique,
Hôpital Européen Georges Pompidou
Paris

marie-agnes.durey@aphp.fr

2018

Le système du Complément

Immunité non spécifique

* **Constitué d'une série de protéines plasmatiques**

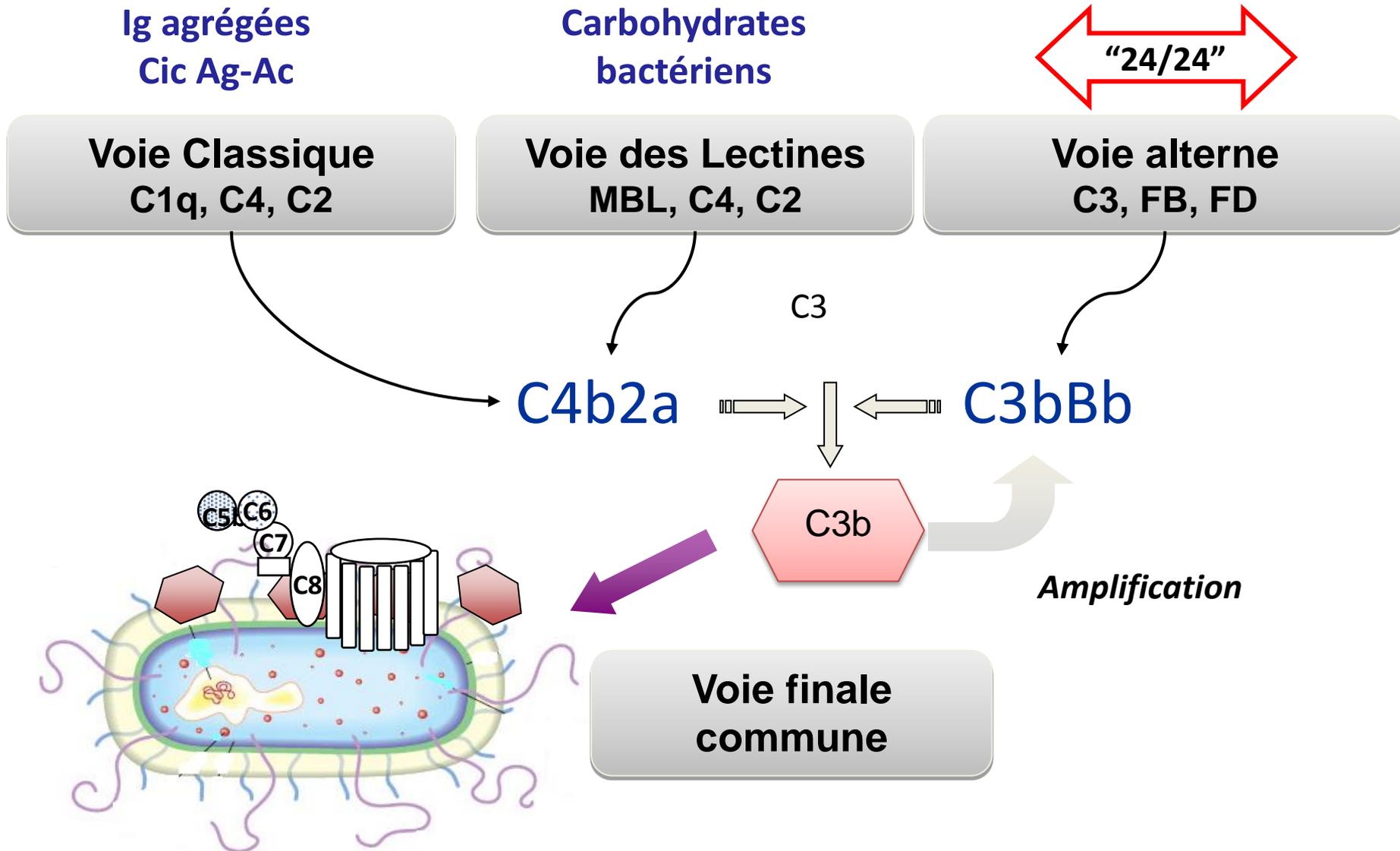
- environ 30 protéines différentes
- présentes sous forme inactive
- Capables de s'activer séquentiellement en cascade
- génèrent des fragments d'activation qui possèdent des activités enzymatiques

* **Constitué de protéines régulatrices**

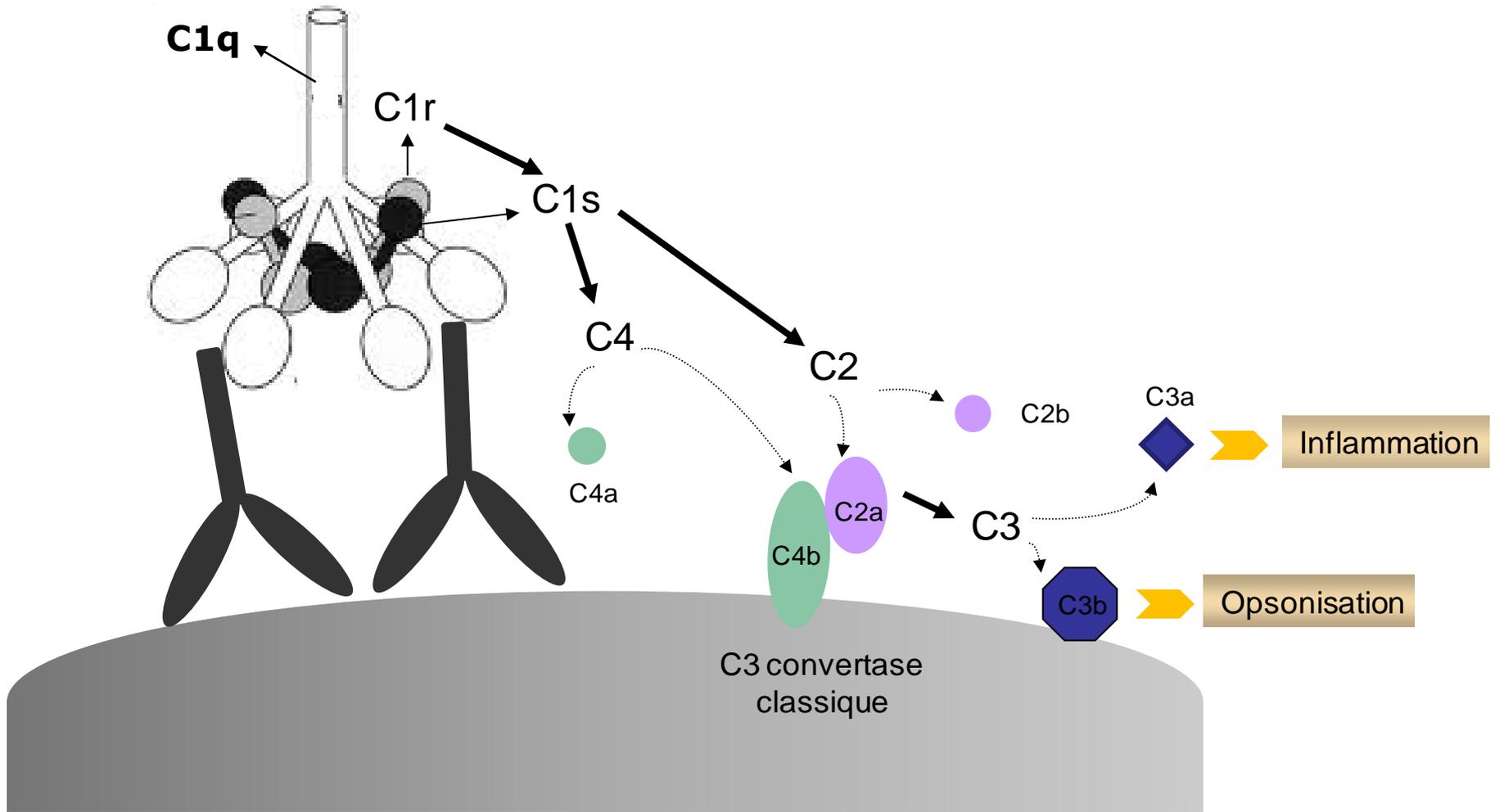
* **Constitué de récepteurs membranaires**

- capables de lier les fragments d'activation

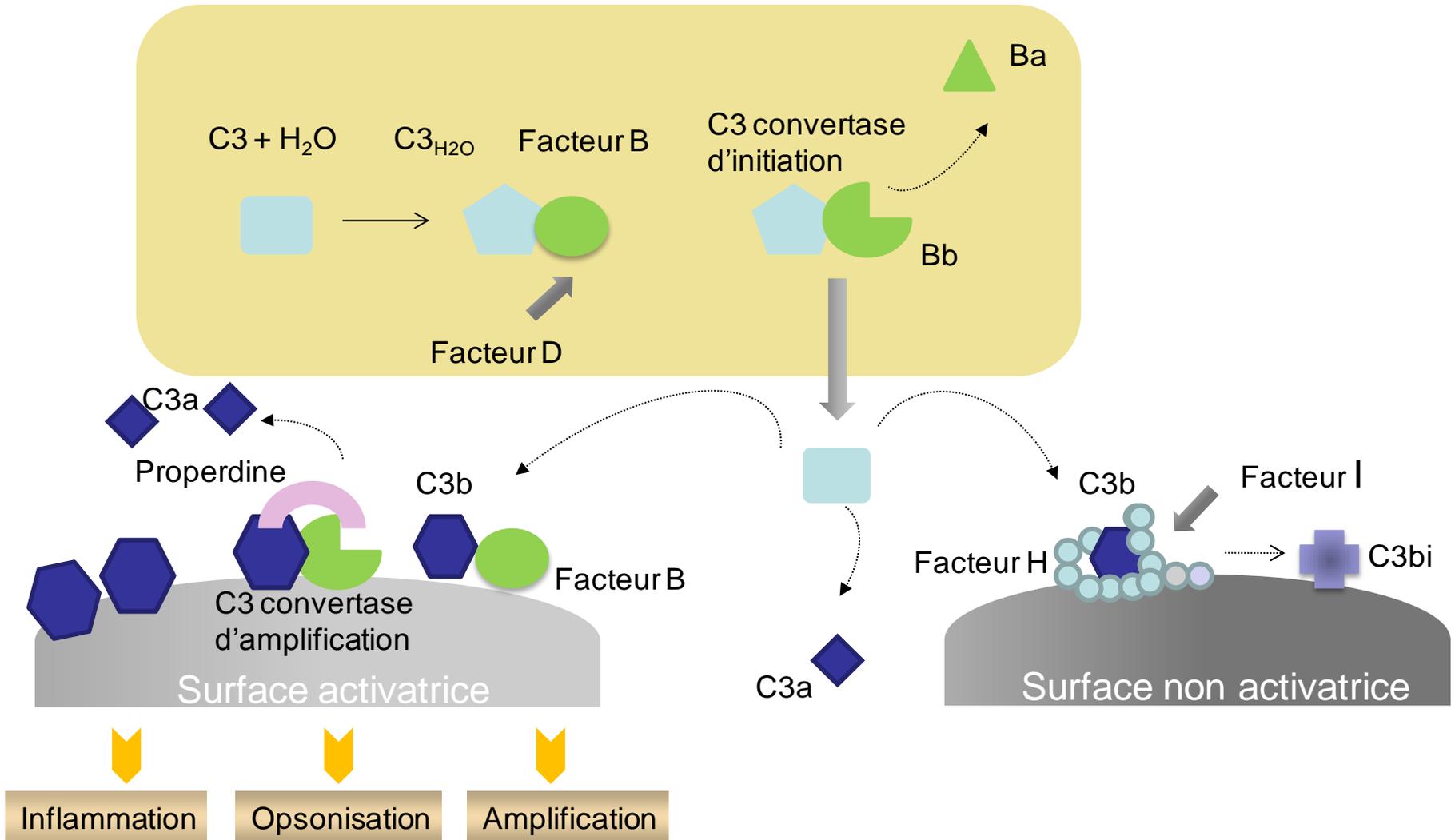
Les voies d'activation du Complément



Activation de la voie classique



Activation de la voie Alterne

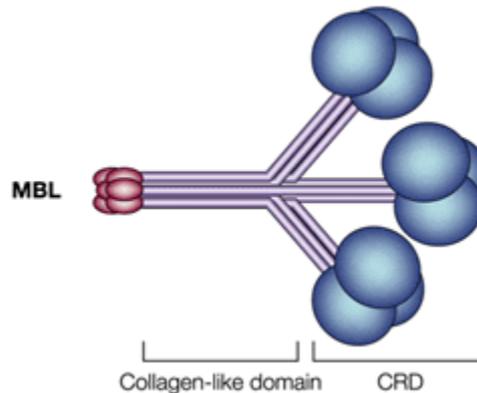


Formation C3 convertase alterne Piet Gros

<http://www.crystal.chem.uu.nl/~gros/complementmovies.html>

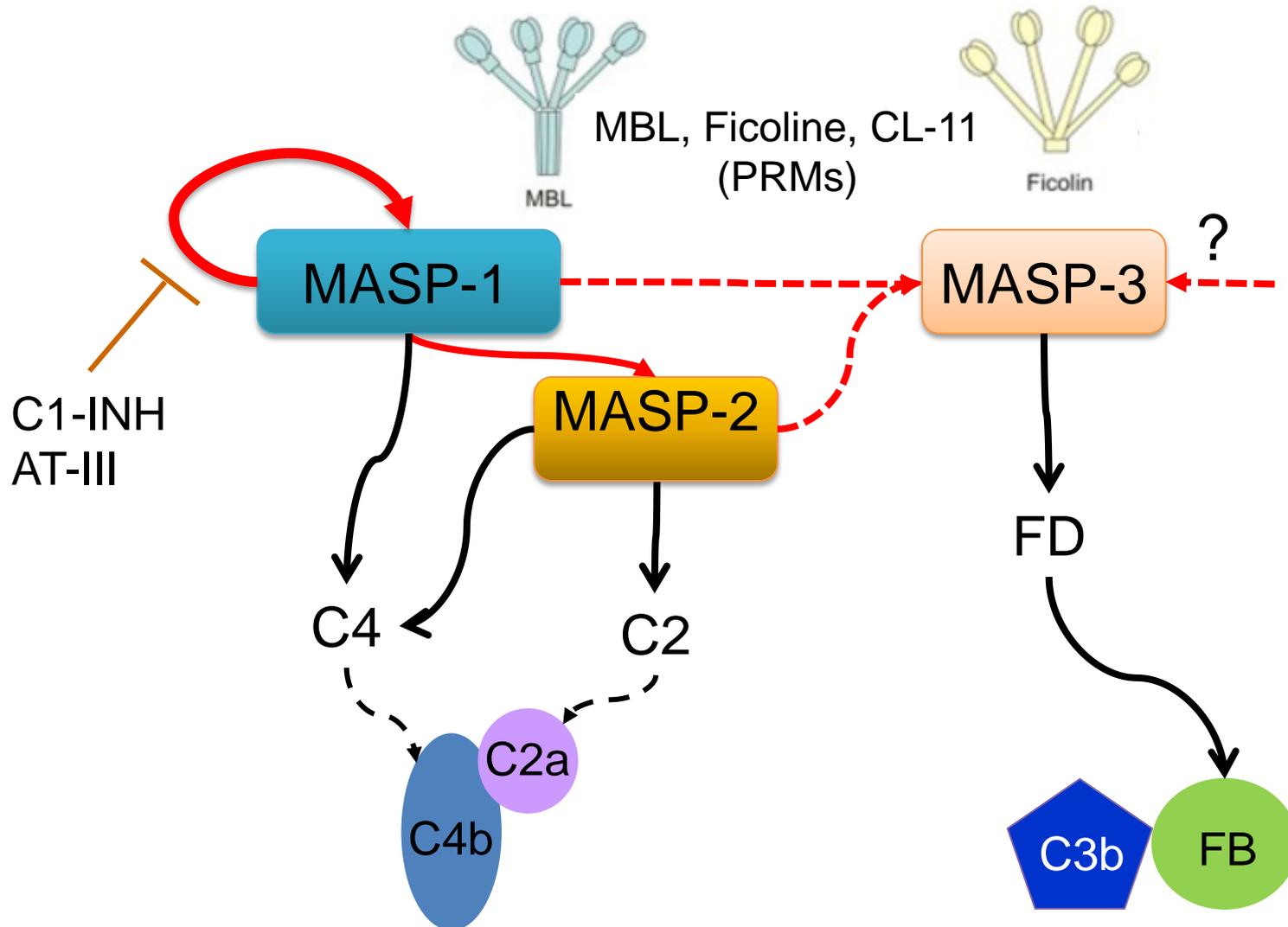
Voie des Lectines

- Activée par les structures carbohydrates des bactéries
- Protéine de reconnaissance : MBL (Mannose binding lectin) : Membre de la famille des collectines
 - Région collagène et site lectine
 - Caractéristiques fonctionnelles C1q-like, IgG et IgM-like



- Associée à des pro-sérine protéases, MASP-1, -2, -3 (40% analogie avec C1r et C1s), qui vont cliver C4 et C2
- Aboutit à la formation d'une C3-convertase classique C4b2a

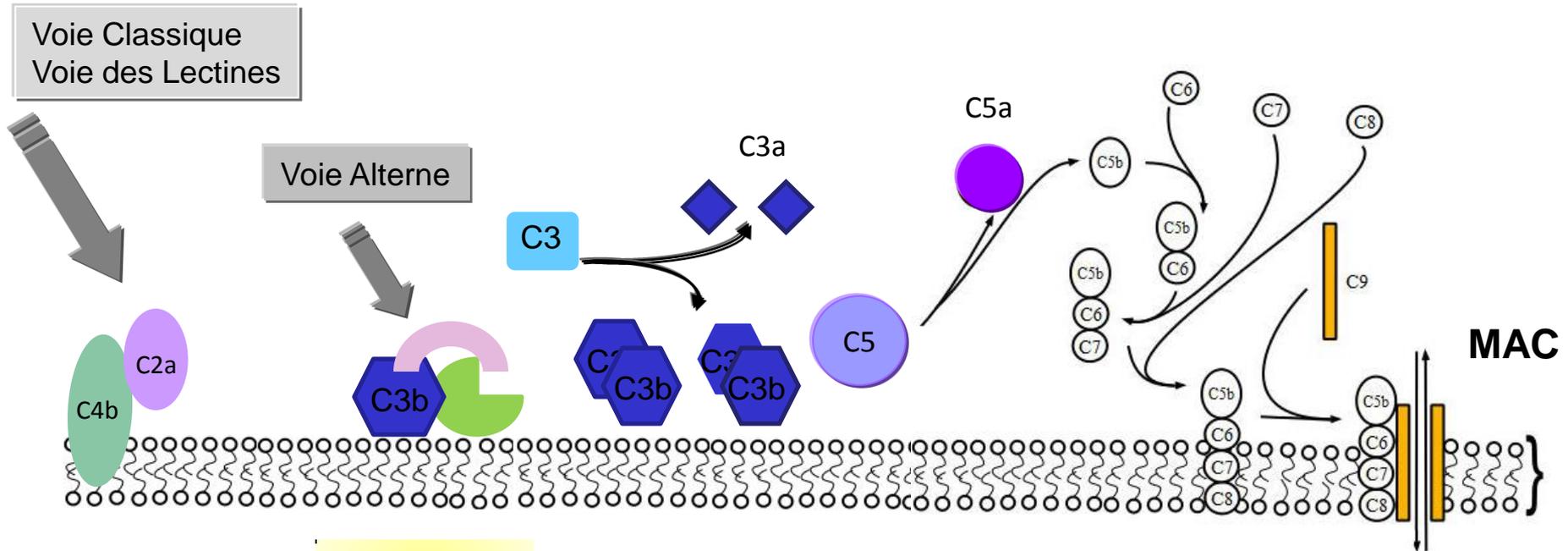
La dualité de la voie des Lectines



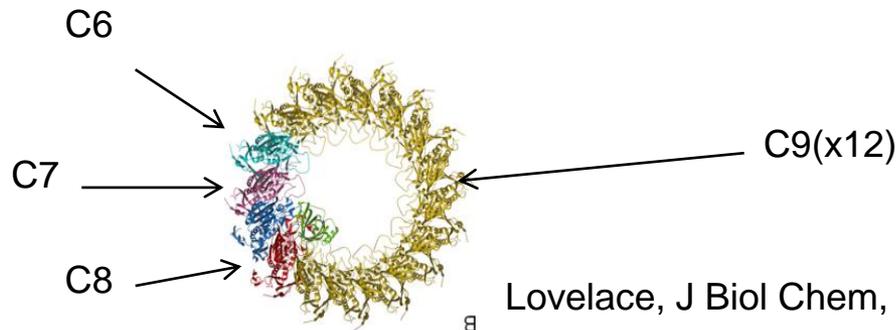
Classical pathway C3 convertase

Alternative pathway C3 convertase

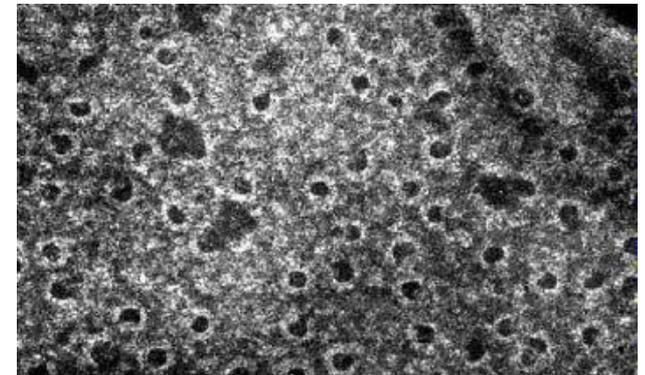
Activation de la voie finale commune



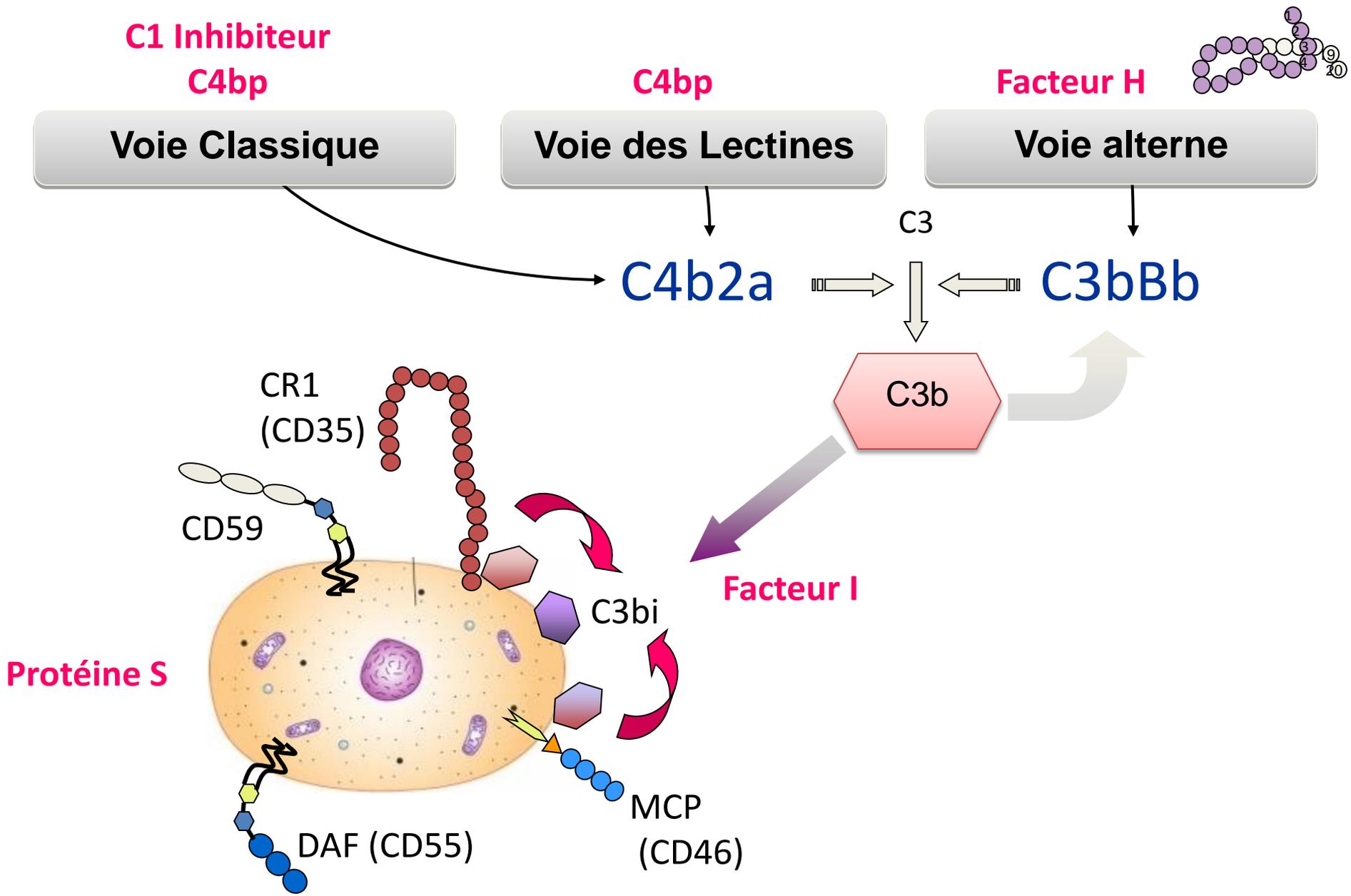
C5
Convertases



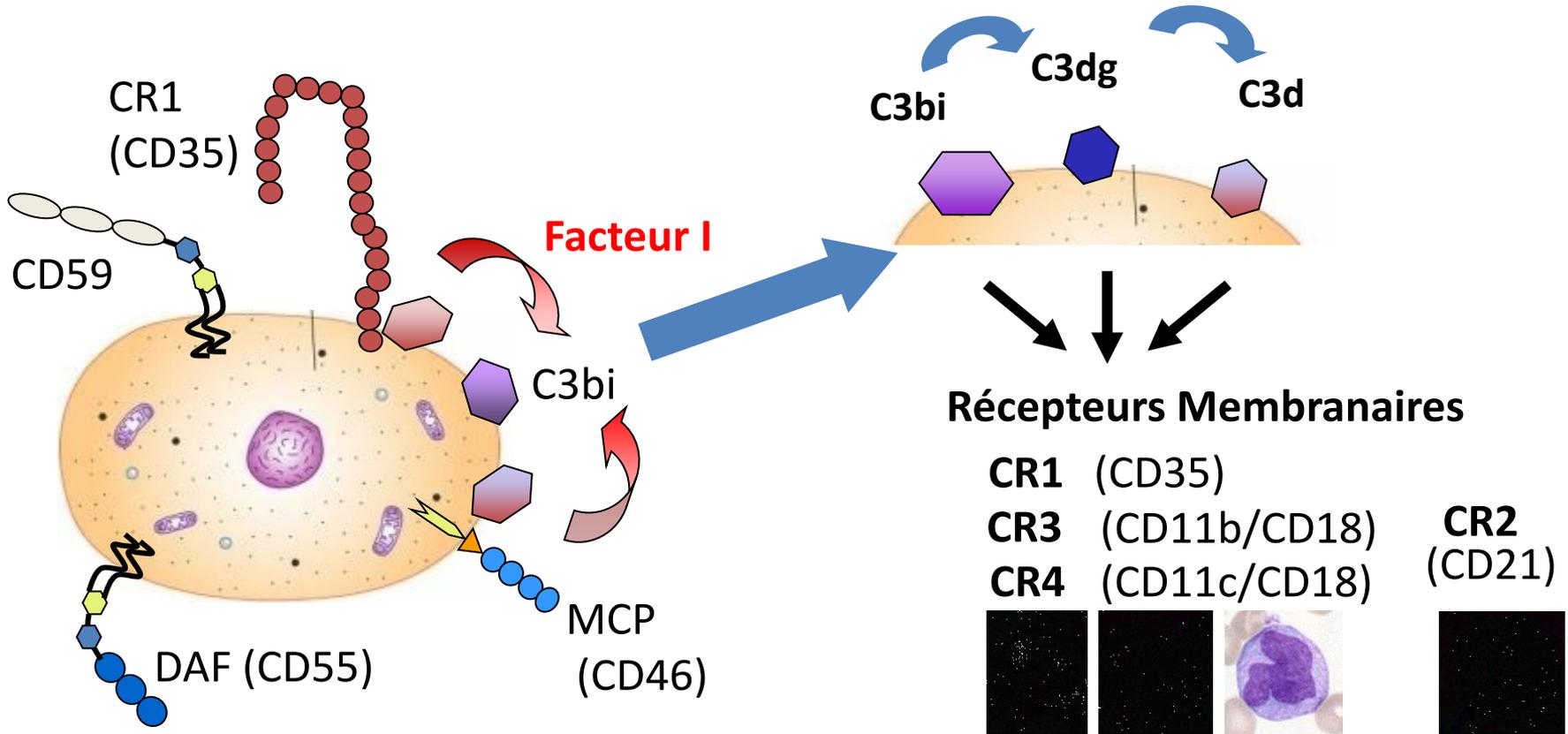
Lovelace, J Biol Chem, 2011



La régulation du Complément



Les récepteurs du Complément

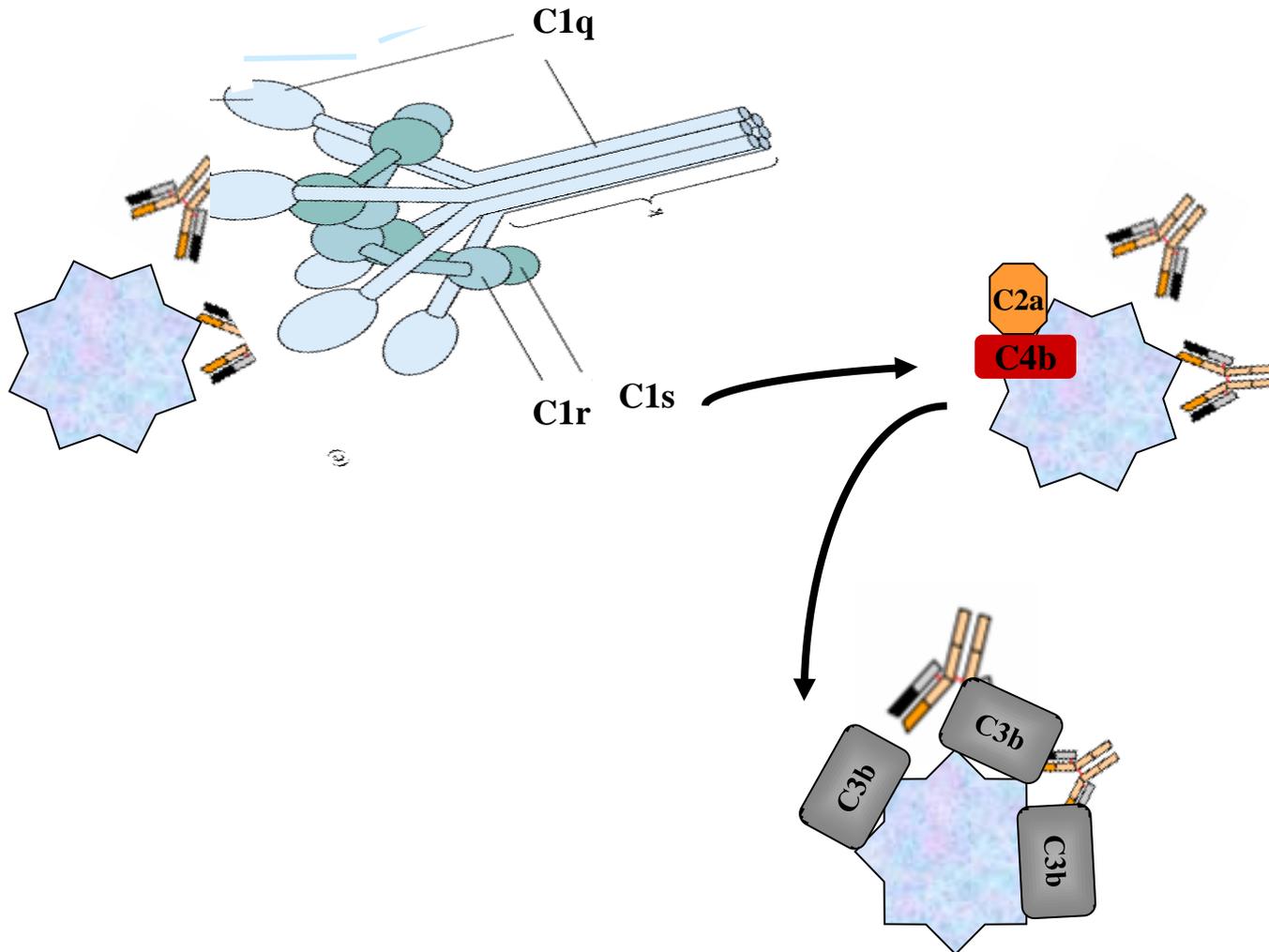


Elimination des complexes immuns
Phagocytose
Modulation de la réponse immunitaire

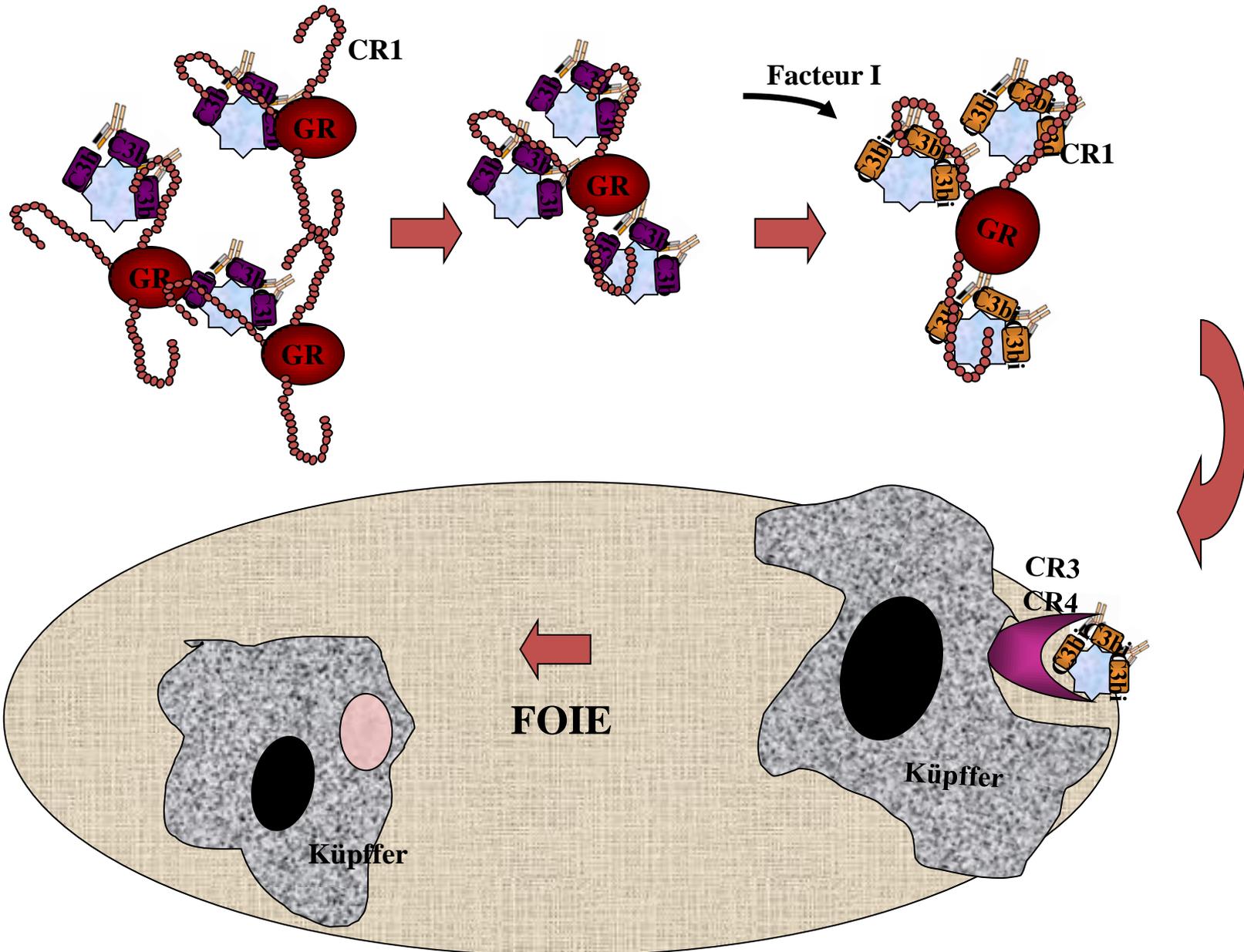
Les récepteurs de C3

Fragments C3	C3b, C3bi	C3bi, C3dg, C3d	C3bi	C3bi	C3b, C3bi, C3c
Récepteurs	CR1 CD35	CR2 CD21	CR3 CD11b/CD18	CR4 CD11c/CD18	CRIg
Expression cellulaire	Erythrocytes Monocytes P. neutrophiles Podocytes Cell. dendritiques folliculaires Lymphocytes B	Lymphocytes B Cell. dendritiques folliculaires Lymphocytes T Cellules épithéliales nasopharynx	Monocytes Polynucléaires neutrophiles Cell. NK Cell. de Kupffer	Macrophages Monocytes Polynucléaires neutrophiles Cell. NK	Macrophages Cell. de Kupffer
Fonctions	Cofacteur du Facteur I Phagocytose Elimination des CIC	Activation des lymphocytes B (Infection EBV)	Phagocytose Elimination des CIC	Phagocytose	Phagocytose Elimination des CIC

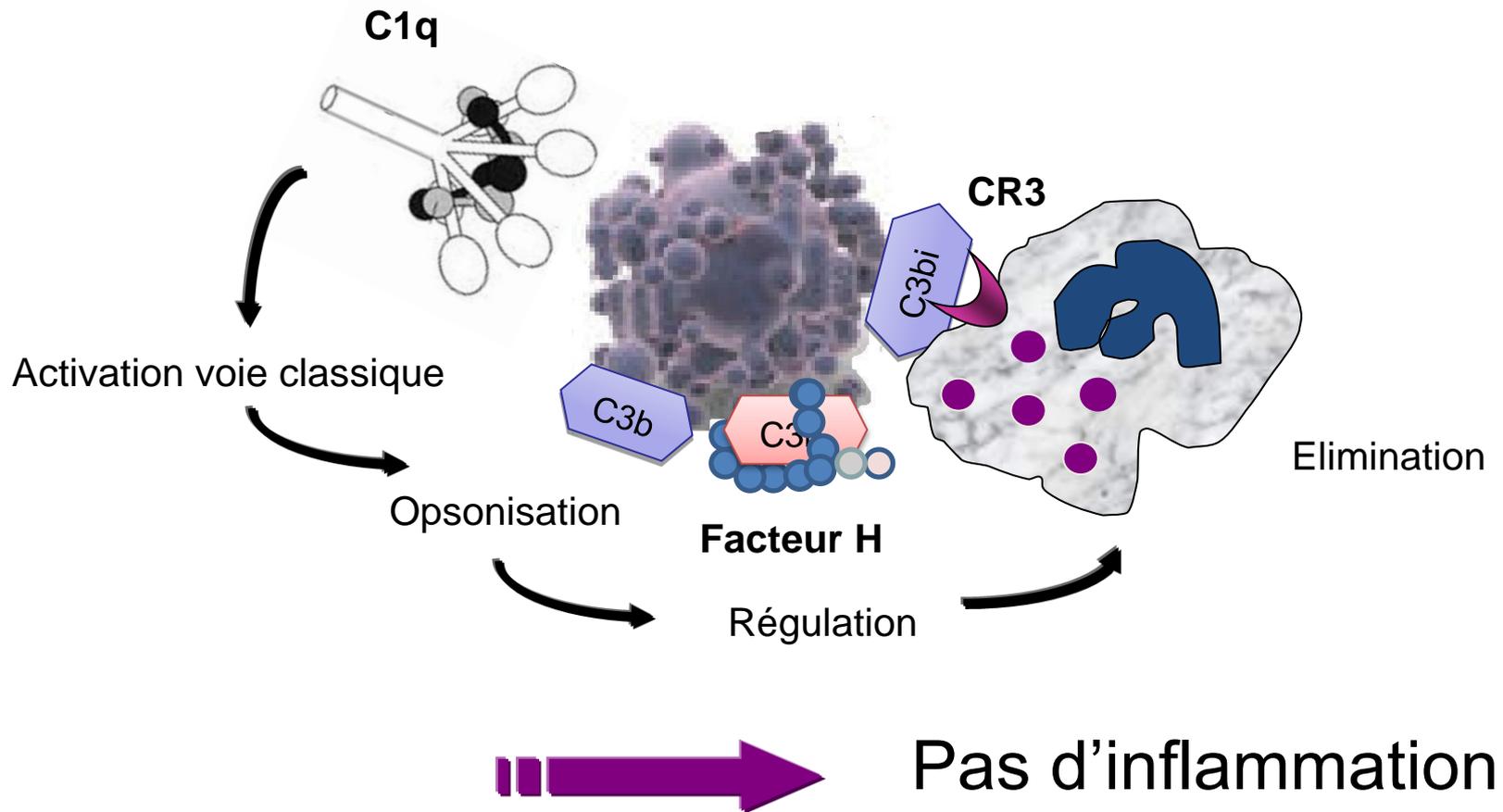
Elimination des complexes Immuns (1)



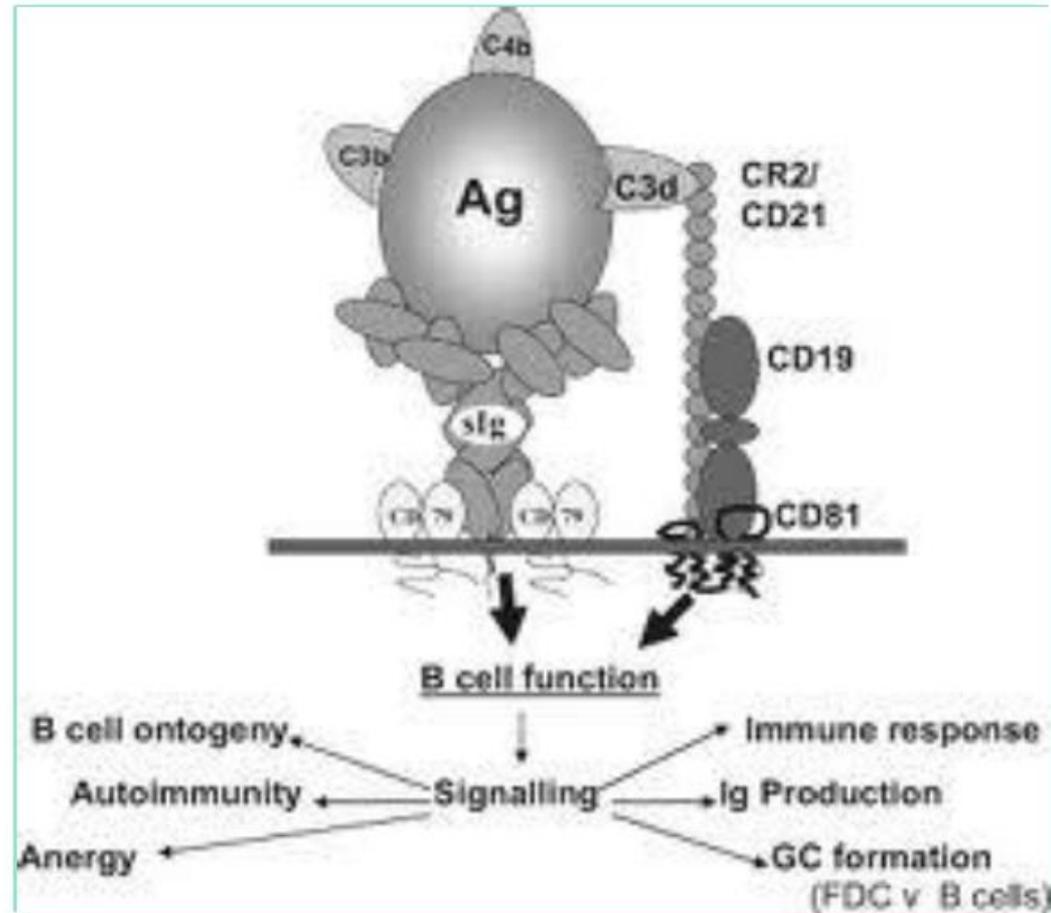
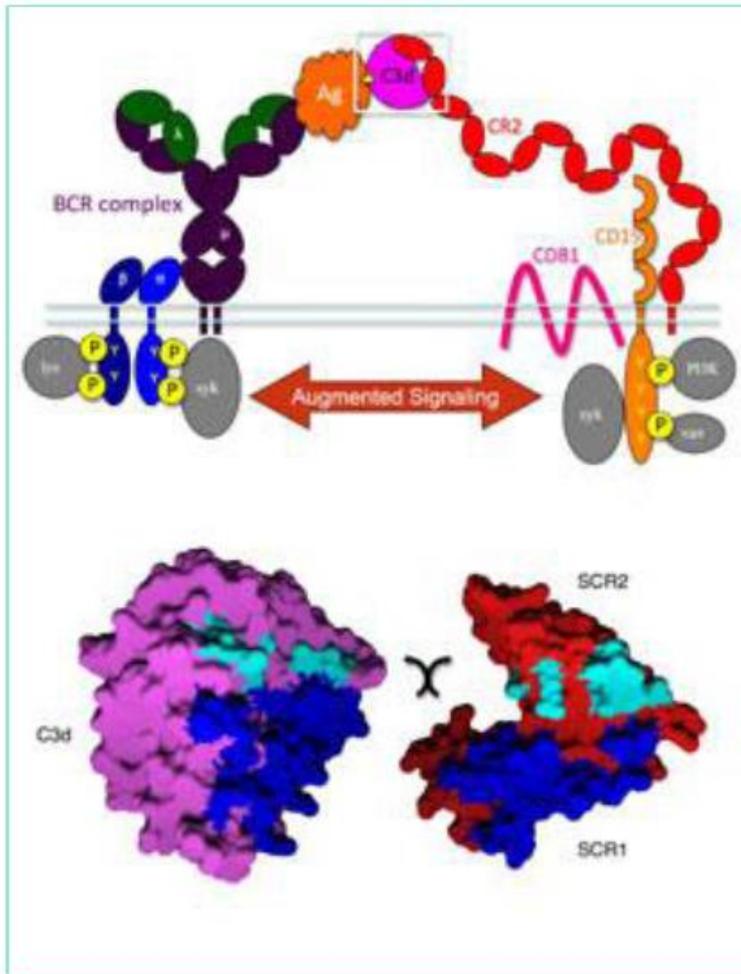
Elimination des complexes Immuns (2)



Elimination des débris cellulaires et corps apoptotiques

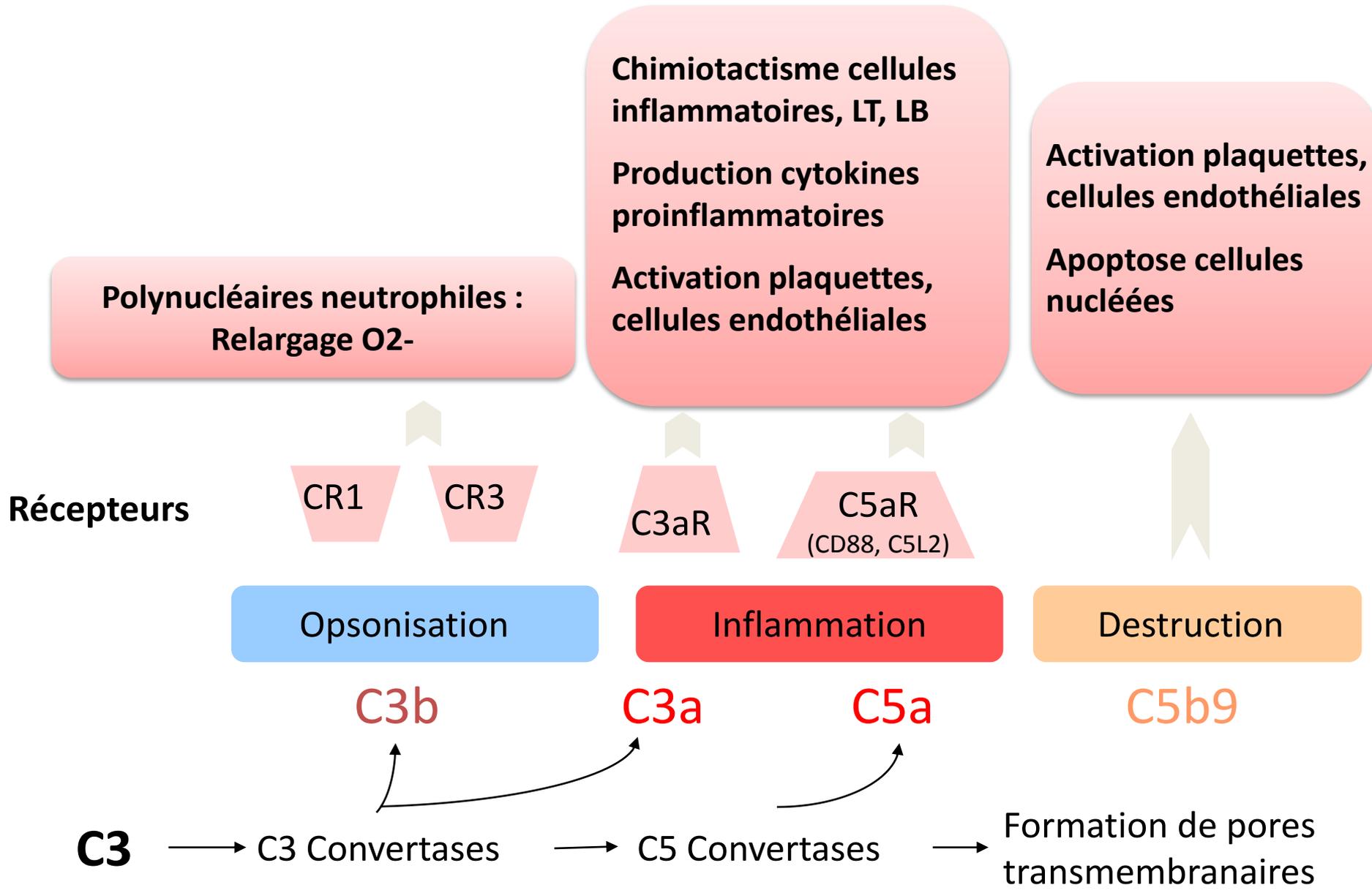


Modulation de la réponse immunitaire

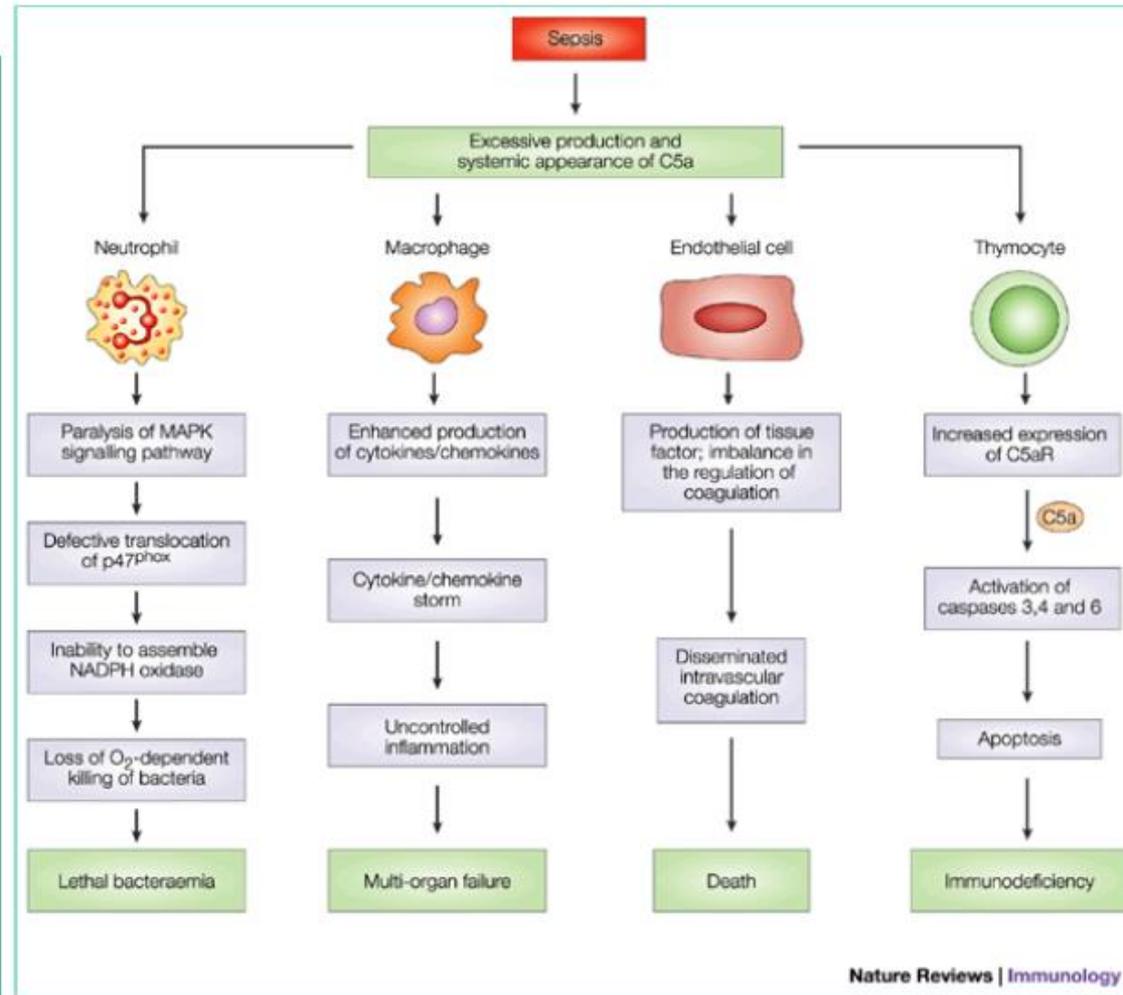
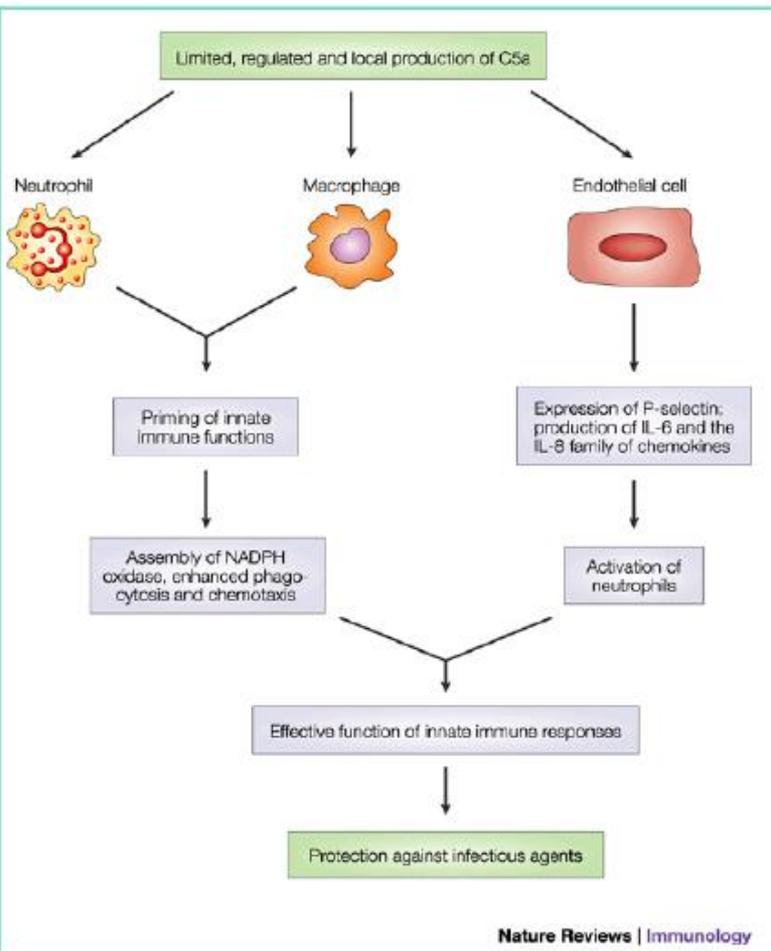


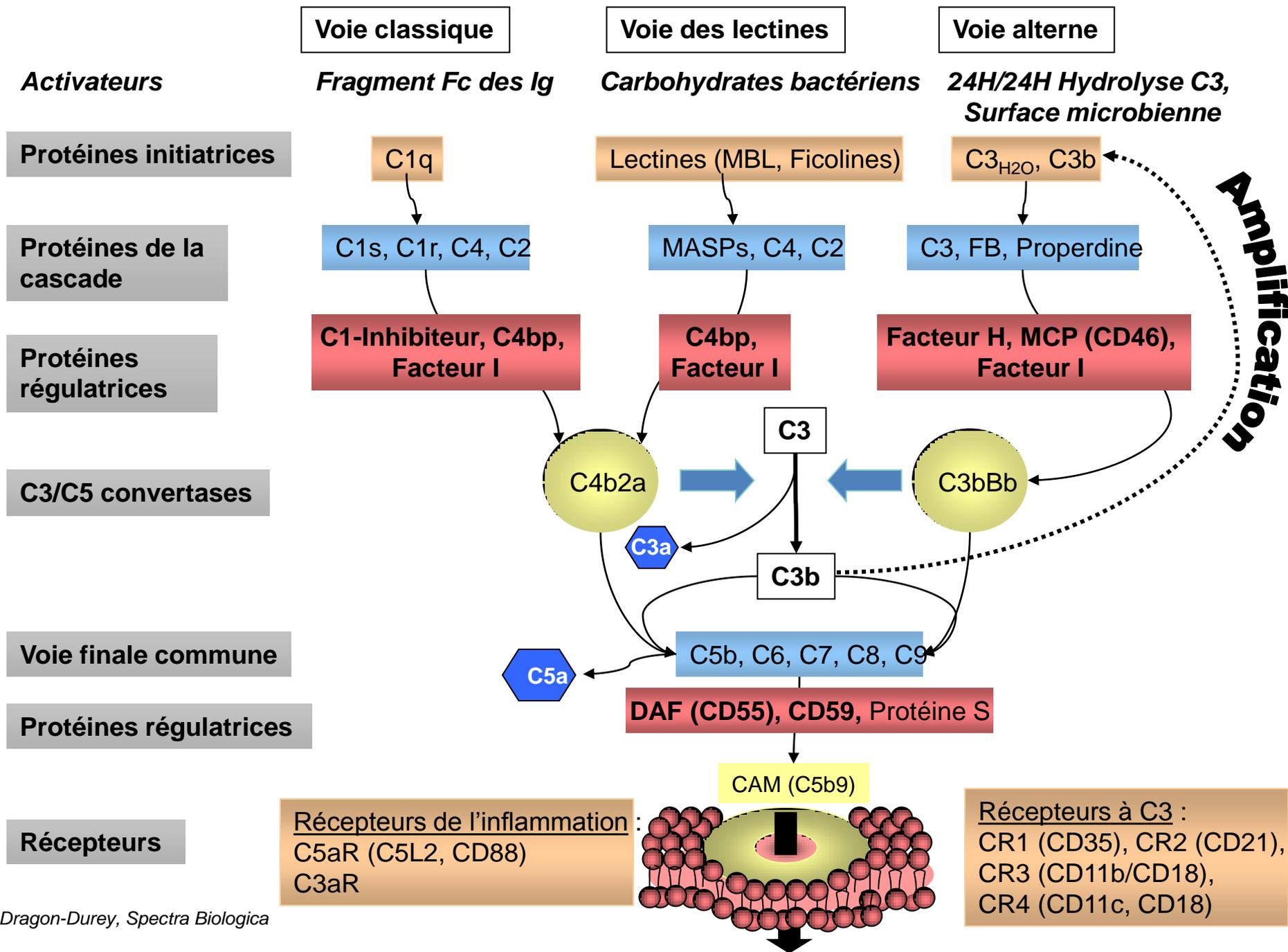
P Morgan, Immunol Let, 2005

Complément et inflammation



Rôle paradoxal de C5a

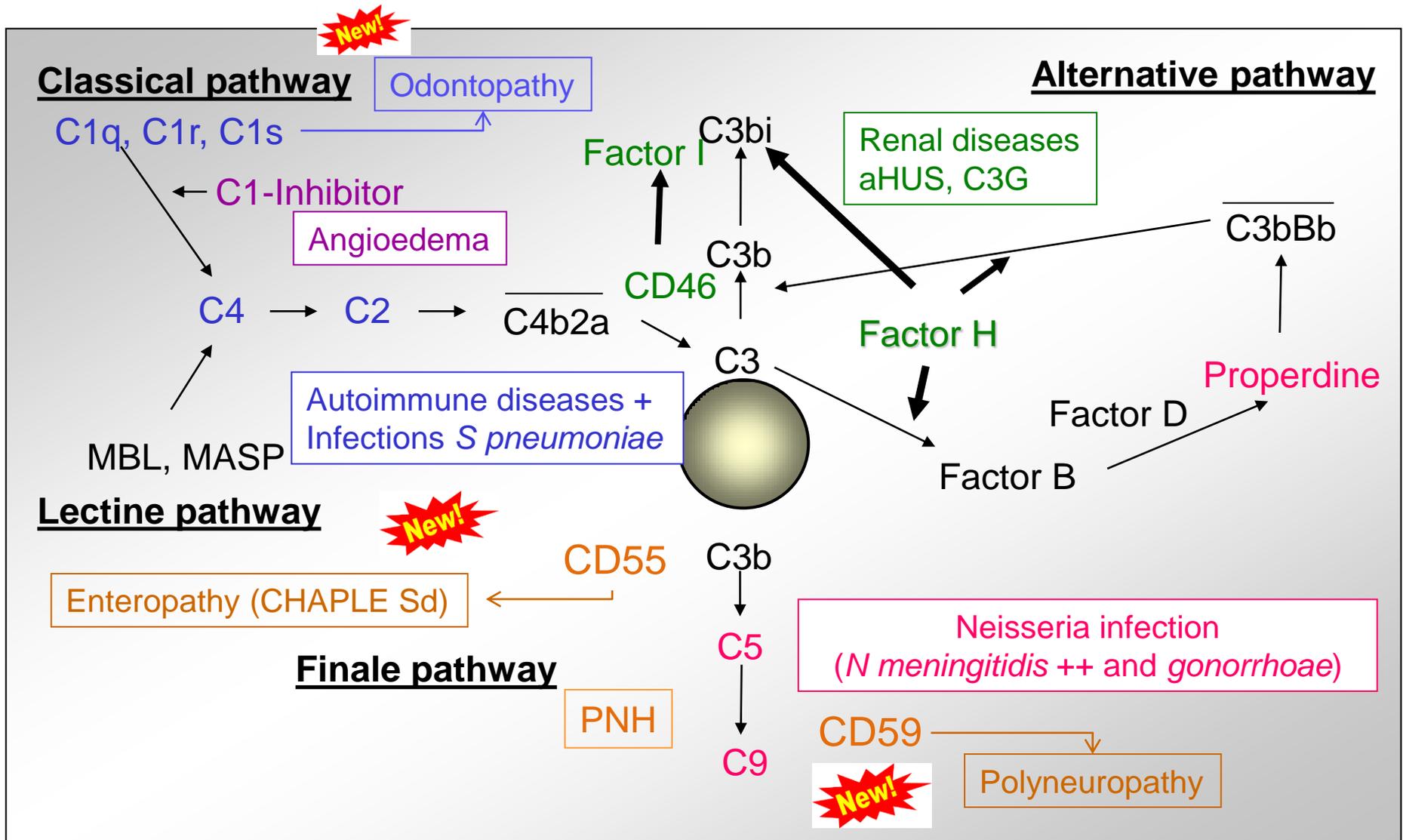




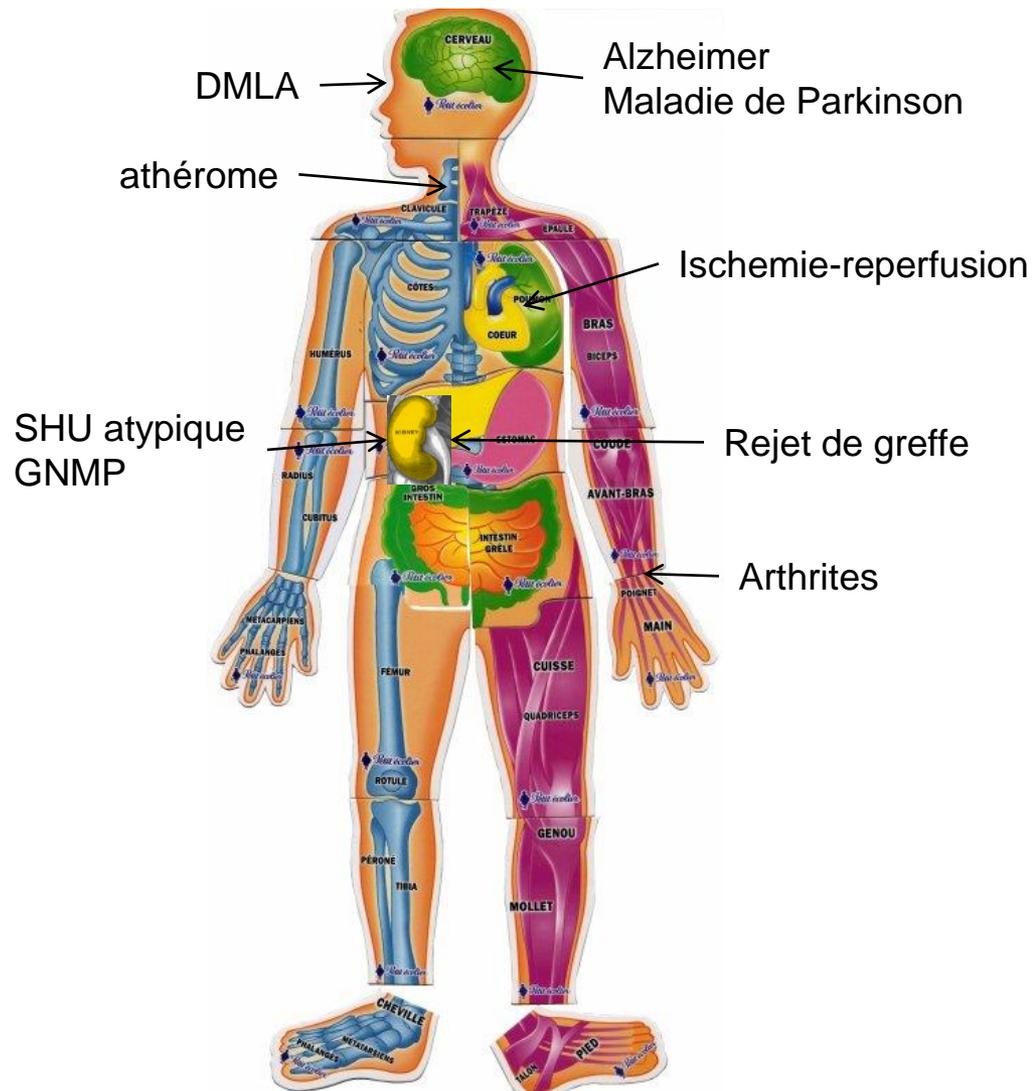
Complément et pathologies humaines

- Déficits en protéines du complément : association avec des pathologies diverses
- Protéines du Complément : cibles d'auto-anticorps
- Rôle dans l'inflammation : participation aux lésions tissulaires : reins (LED), ischémie-reperfusion, choc septique...
- Marqueurs diagnostiques (C4d et rejet allogénique de greffe)
- Cible de nouvelles thérapeutiques

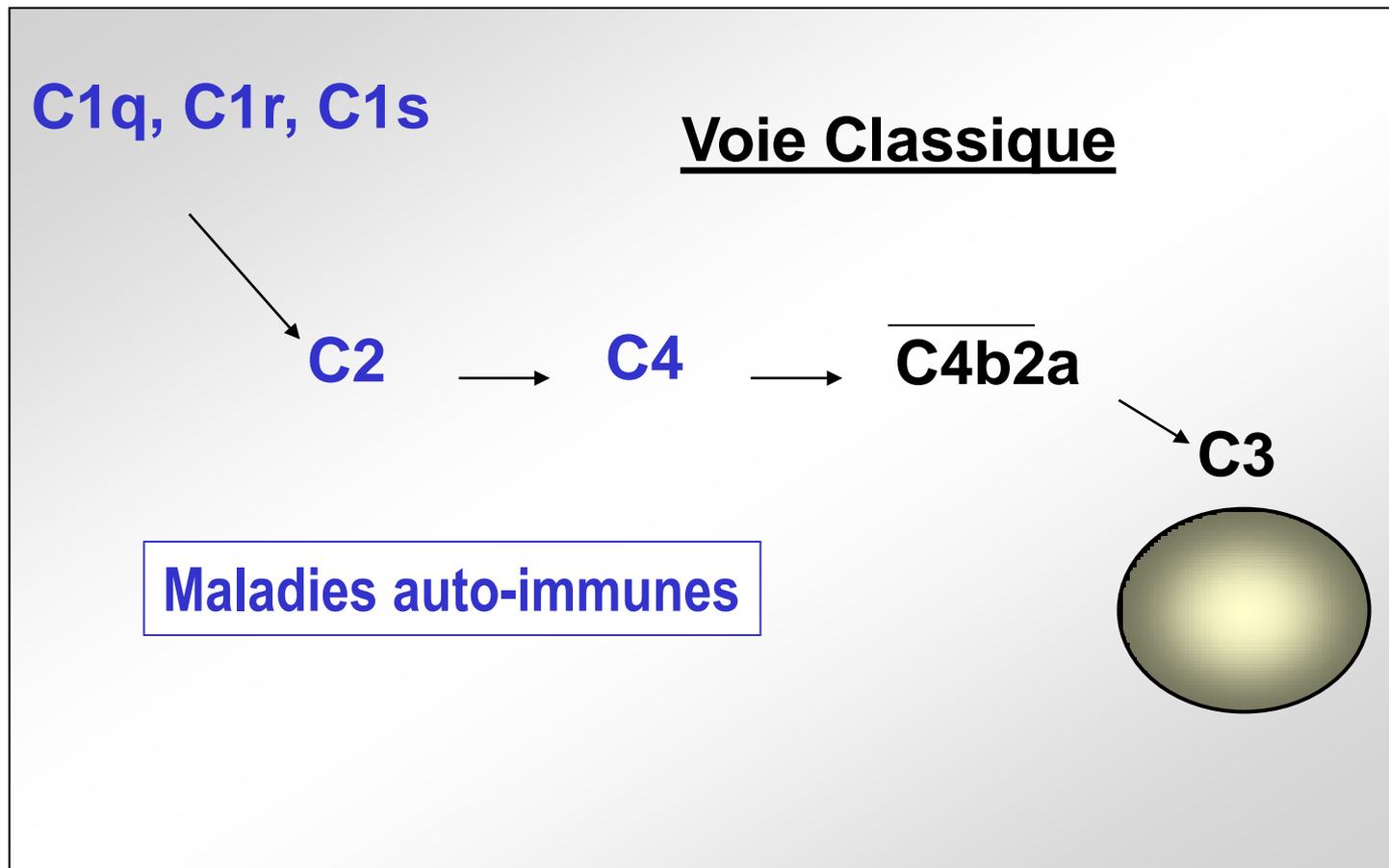
Diseases associated with complement component deficiencies



Complément et pathologies humaines



Association déficits en complément et LED



Complément et LED

- **Déficit en protéines précoces de la voie classique**
- **Syndrome de consommation par la voie classique**
 - ✓ Diminution du CH50, C4, C2 ± C3
 - ✓ Déficit acquis en protéines du complément
 - ✓ Aggrave le défaut de clairance des complexes
- **Déficit en CR1 érythrocytaire**
- **Auto-anticorps anti-C1q**



Association déficits en complément et LED

- Protection croissante

$C1q > C1r > C1s > C4 > C2$

- Rôle de ces protéines dans l'élimination des complexes immuns et rôle de C1q dans la clairance des corps apoptotiques

Déficits complets en protéines de la voie classique du Complément

- **Déficit en C2** (1/10 000) : risque de **10 à 30%**
- **Déficits en C4 et C1q** (rares) : risque de **90%**.
- **Déficits en C1r et C1s** : exceptionnels.
 - 4 familles de déficit C1r,
 - 2 cas de déficit en C1s (Japonais, étude génétique)
 - 12 cas (8 familles) porteurs de déficits partiels et combinés C1r/C1s.Risque environ **60%**

Déficit fonctionnel C1q

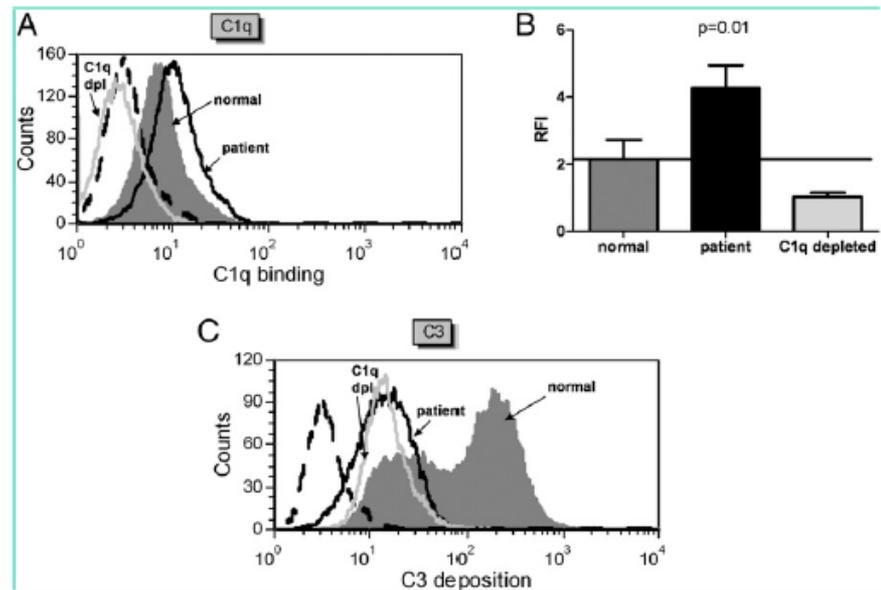
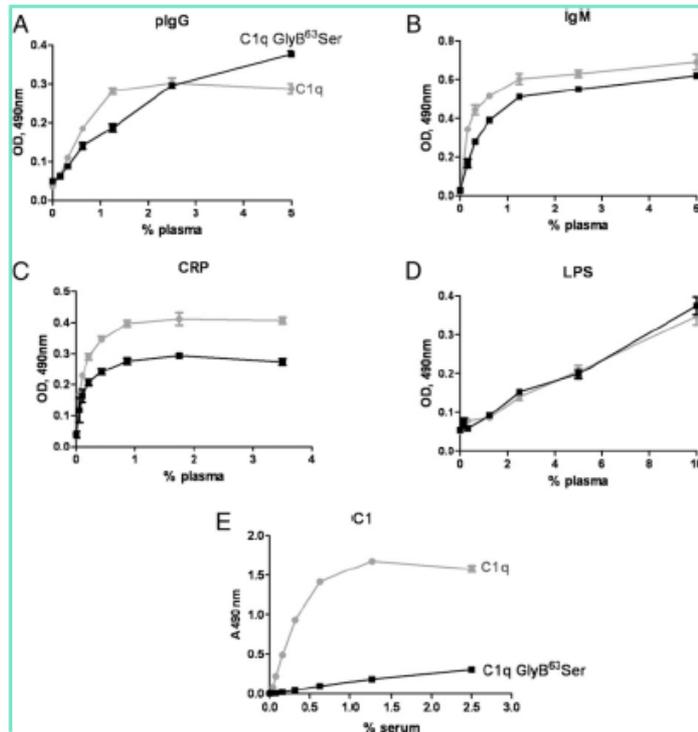
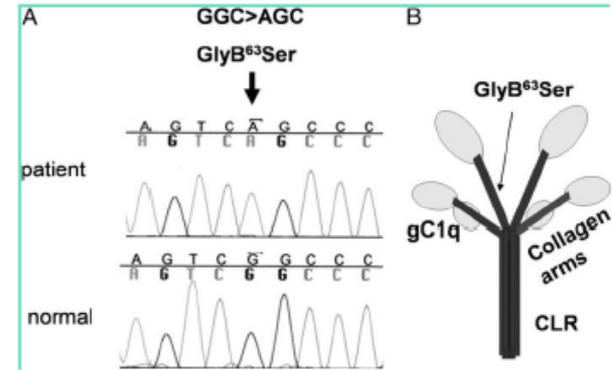
Homme

ATCD infections multiples et graves

Myosite et anémie hémolytique auto-immunes

Neurolupus grave

Défaut de formation du complexe C1



Anticorps anti-C1q

-Auto-Anticorps dirigés contre la région “Collagene-like “ du C1q,
-mis en évidence dans le plasma de patients atteints de :

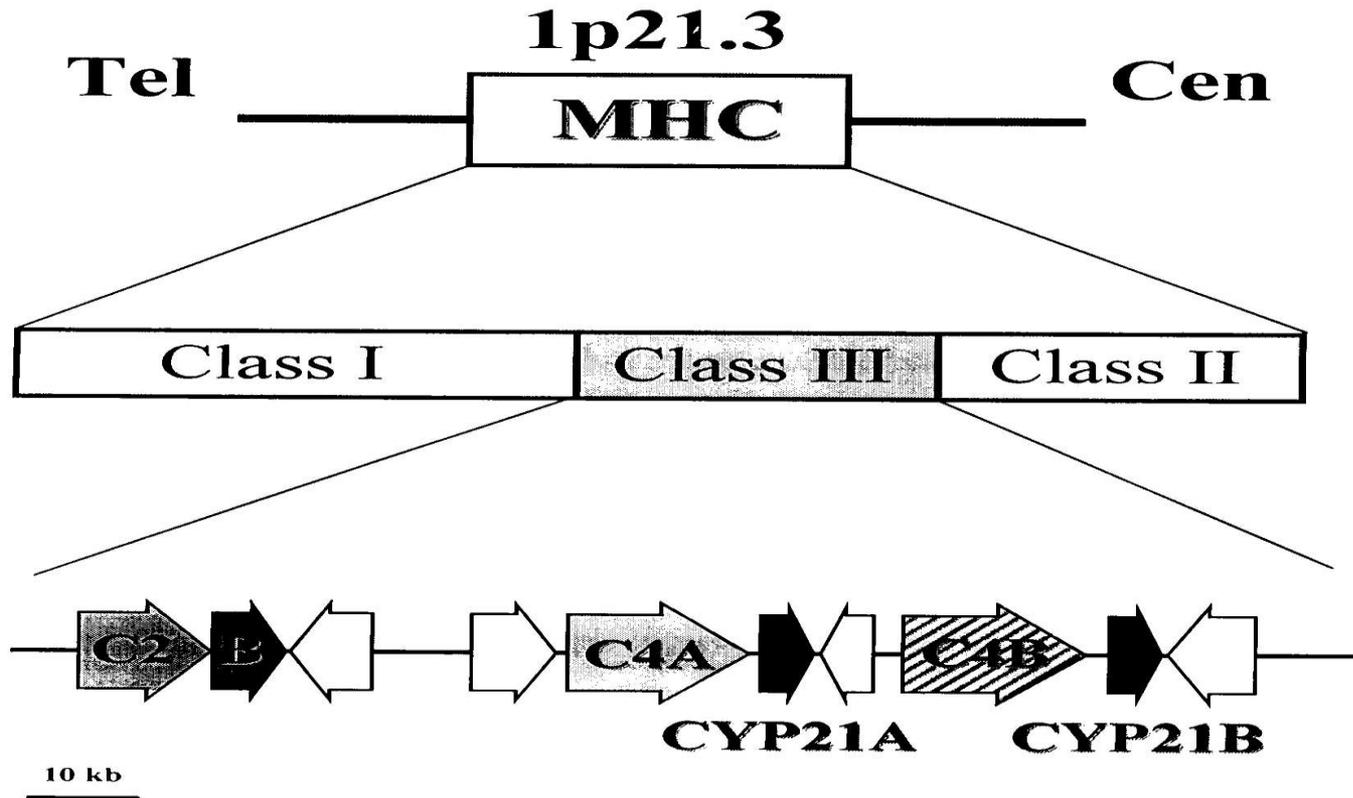
•**Syndrome de Mac Duffie (Hypocomplementemic Urticarial Vasculitis Syndrome HUVS)**

•**LED** (30 à 50% des patients, isotype IgG)

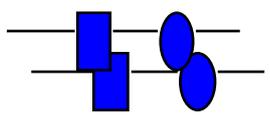
- participerait à la pérennisation de l'activation de la voie classique indépendamment de l'activité clinique de la maladie
- est considéré comme un facteur de risque d'une atteinte rénale :
absence d'anti-C1q : valeur prédictive négative de 100%

•Détection par une technique ELISA

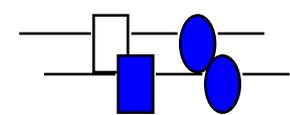
Map of the Class III Region of the Human MHC



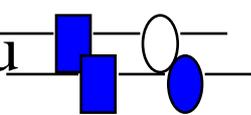
4 allèles C4 = 57%



3 allèles C4 = 35%

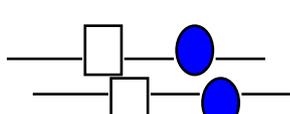


ou

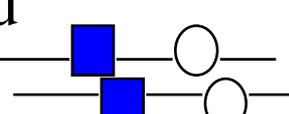


AAQ0BB AABQ0B

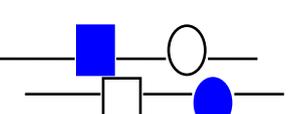
2 allèles C4 = 8%



ou



ou



AQ0AQ0BB AABQ0BQ0 AQ0ABQ0B

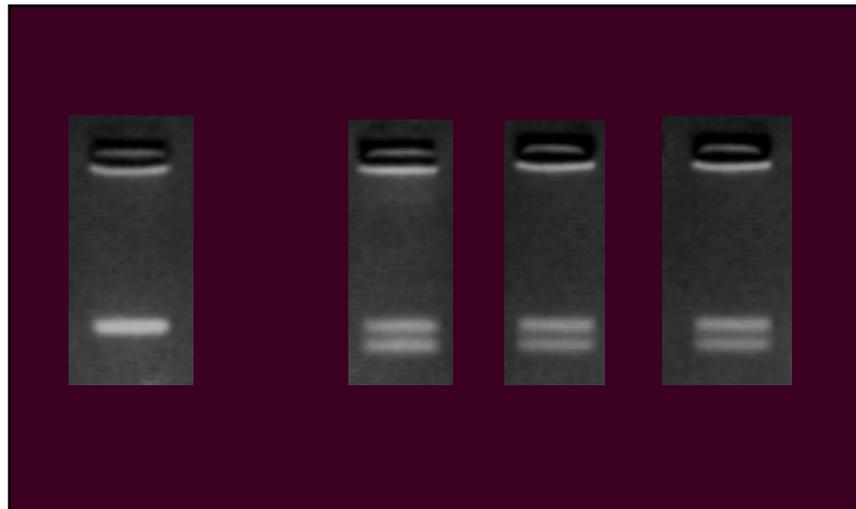
Blanchong et al, J. Exp. Med. 2000

Variations ethniques importantes

DEFICIT EN C2

- **Déficit homozygote : CH50=0%**
- **Déficit hétérozygote : CH50=50-30%**
- **Déficit Type I :**
 - ASSOCIE A HLA-A25, B18, C2Q0, C4A4B2,DRw2
 - 90% DES DEFICITS C2
 - DELETION DE 28 pb DANS LE GENE C2 (PCR C2) INDUISANT UN CODON STOP
- **Déficit type II :**
 - BLOCAGE SELECTIF DE LA SECRETION DE C2
 - BASES GENETIQUES ??

C2 GENOTYPING BY PCR



180 bp
152 bp

Complément et Pathologies

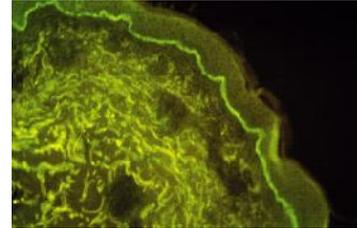
Ami

- Permet l'élimination des immuns-complexes (bactéries recouvertes d'anticorps) et des cellules apoptotiques
- Elimination des complexes - C3b par le CR1 érythrocytaire ou phagocytose
- Présentation d'antigènes
- Modulation réponse spécifique

Ennemi

- Contribue aux lésions tissulaires: afflux de cellules de l'inflammation
- libération d'anaphylatoxines
- dépôts de C3b au niveau des tissus

Exemple : Epidermolyse bulleuse auto-immune



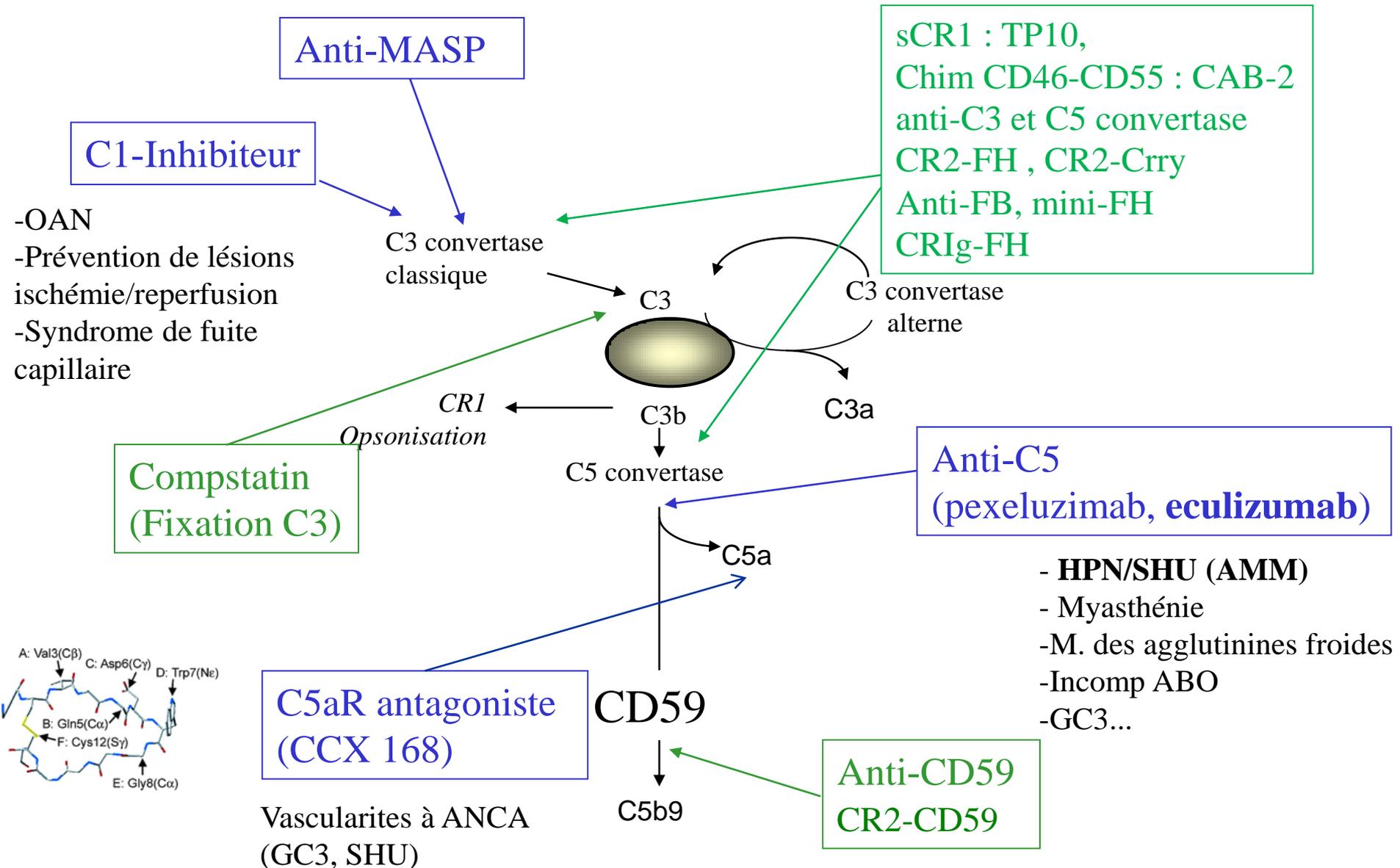
Modèle : transfert passif chez la souris par des anticorps anti-collagène VII

Résultats : Induction séparation derme-épiderme
dépôts locaux d'IgG et de C5b9
recrutement leucocytes, Pas d'induction par les Fab'2

Chez la souris C5^{-/-} :

Pas de lésion cutanée,
Dépôts locaux d'IgG **mais pas de C5b9**

Complément : cible de nouvelles thérapeutiques



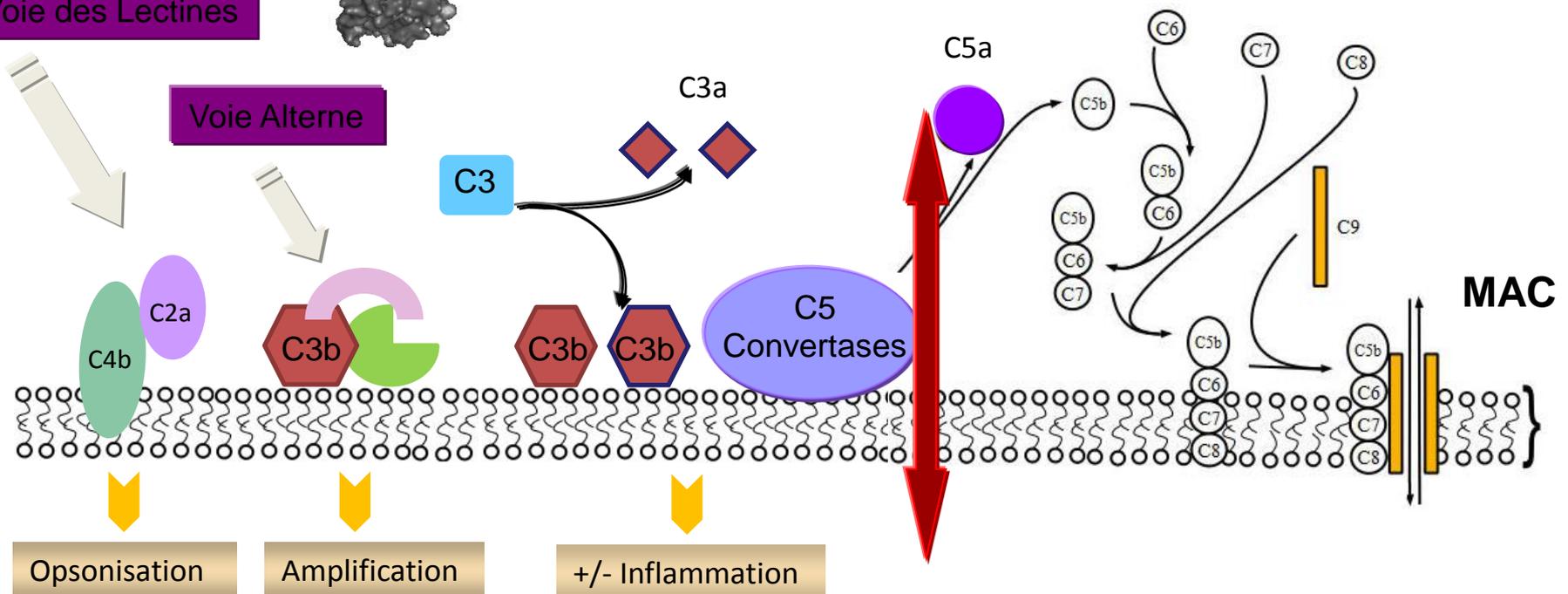
Cibler le Complément (C5) en auto-immunité : traiter les conséquences et non la cause

C5a
anaphylatoxine

C5:~180-190kDa
[C5] = 70µg/ml

Voie Classique
Voie des Lectines

Voie Alterne



Opsonisation

Amplification

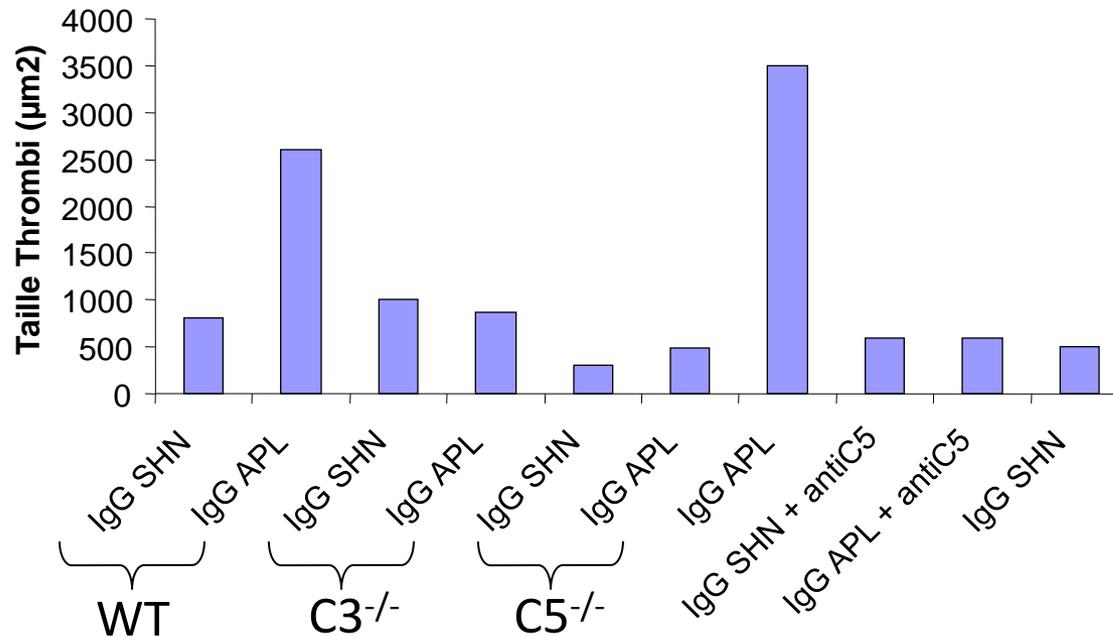
+/- Inflammation

MAC

Implication du Complément dans les Maladies Auto-Immunes avec production d'auto-anticorps

Exemple 1 : **Syndrome des anti-phospholipides**

Transfert passif IgG APL : Perte Foétale, Thrombose, Activation ζ Endoth.

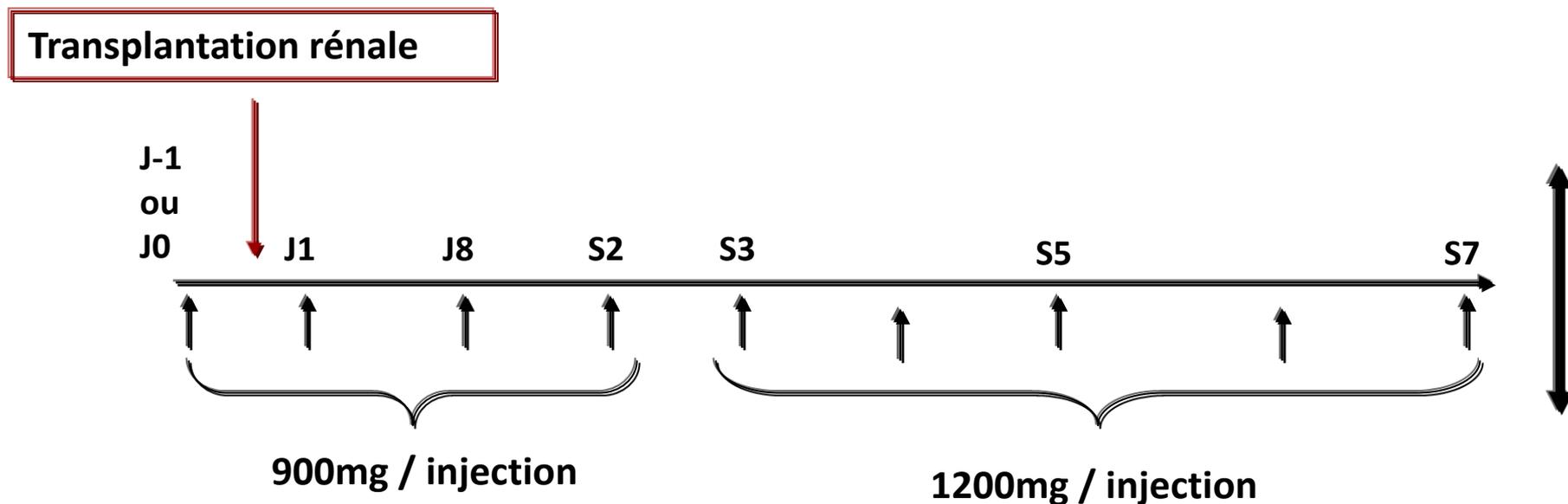


Pierangeli, Arthritis Rheum, 2005, 52(7), 2120

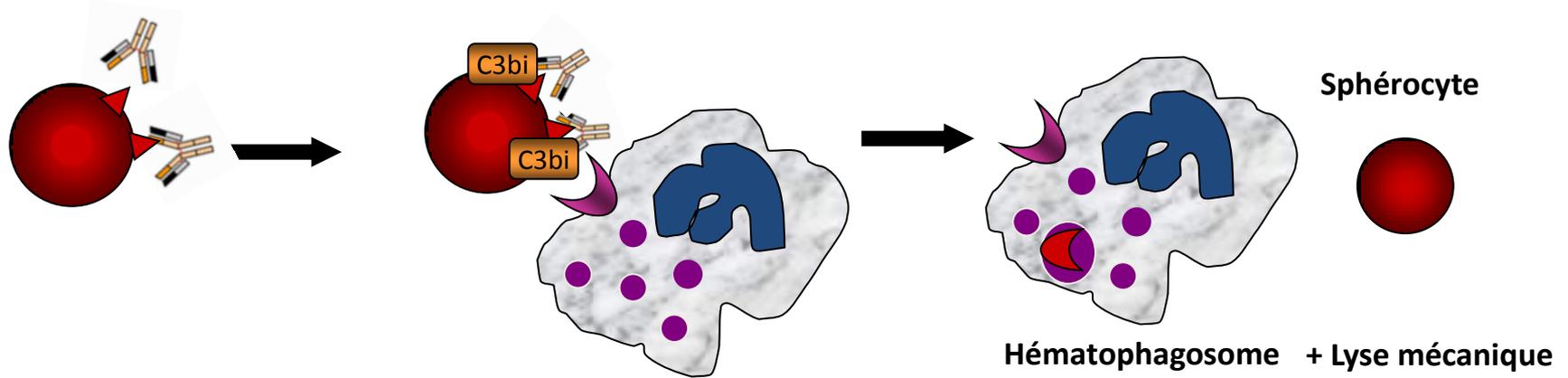
Fischetti, Blood, 2005, 106(7), 2340 (IgG α -B2GP1 et rat)

Eculizumab : Essai Phase 2

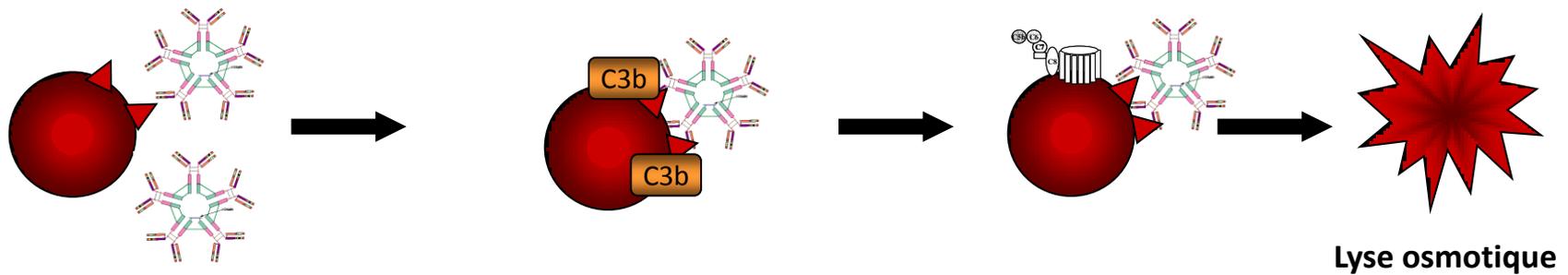
- **Objectif** : Prévention Thrombose post transplantation rénale chez sujet IRT avec CAPS (catastrophic APLS) (début : 9/2009, John Hopkins Hosp.)



Rôle du complément dans les AHAI : un acteur actif de la destruction des GR



Agglutinines "chaudes"

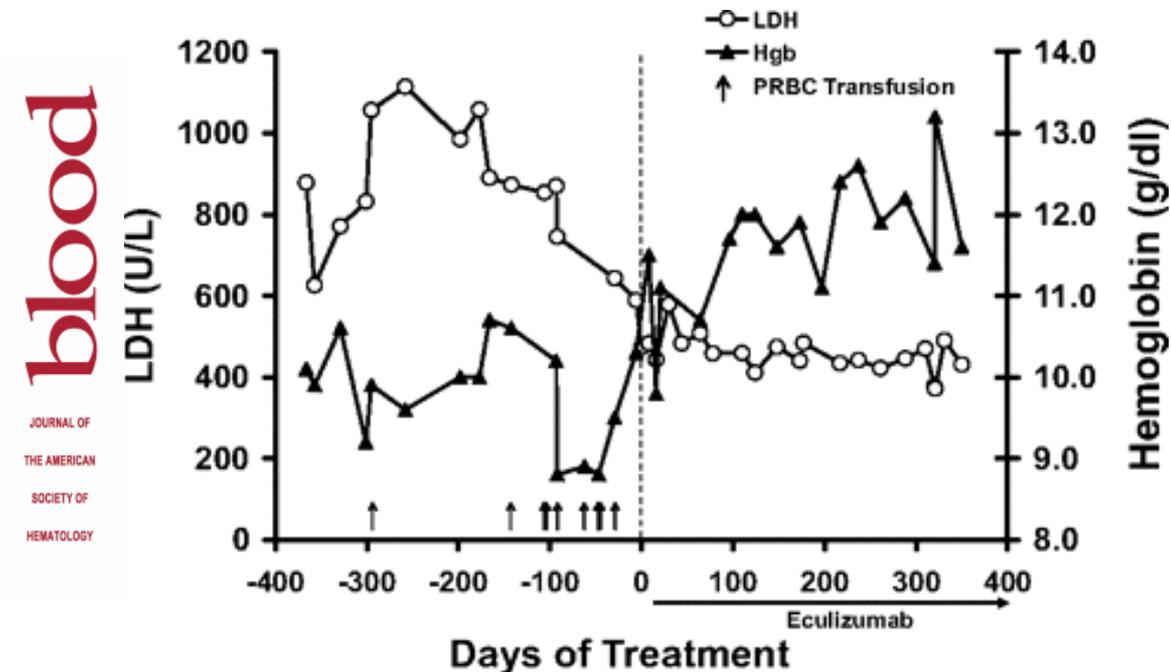


Agglutinines "froides"

Thérapeutique : Eculizumab

Anti-C5 (eculizumab, Soliris®) : Efficacité dans maladie à agglutinines froides

Long-term efficacy of the complement inhibitor eculizumab in cold agglutinin disease, Blood, 2009, Vol. 113, No. 16, pp. 3885-3886. A Röth, T Philipp



Essai Phase II DECADE
(02/2011, University Hospital, Essen)

En conclusion: 2 types de déficits

Déficits touchant les composants de la cascade :

Phénotype lié à un ***défait de fonction*** du système du Complément :

- Élimination des CIC,
- Élimination des pathogènes

Déficits touchant les régulateurs de la cascade :

Phénotype lié à une ***suractivation*** du système du Complément :

- Activation cellulaire (⊘ endothéliales, Plaquettes, Lymphocytes, macrophages),
- dépôts tissulaires (C3b, C5b9),
- destructions cellulaires (⊘ endothéliales, axones..)

Top 5 « Take Home Messages »

- Les déficits en protéines du Complément prédisposent à la survenue de maladies variées qui illustrent les rôles importants joués par ce système
- Les déficits en protéines de la voie classique prédisposent à la survenue de maladies autoimmunes graves mais le Complément joue un rôle paradoxal dans les mécanismes physiopathologiques de ces maladies
- Il existe des maladies liées à une dérégulation de l'activation du Complément acquise ou héréditaire
- Le blocage de l'activation au niveau de la C5 convertase par un anticorps monoclonal humanisé anti-C5 empêche la libération de l'anaphylatoxine C5a et la formation du complexe d'attaque membranaire
- A ce jour, le blocage est cliniquement efficace sur les maladies dont les mécanismes physiopathologiques sont dépendants de ces voies