

# Le Système du Complément

---

*Dr. Marie-Agnès Dragon-Durey*

Service d'Immunologie Biologique,  
Hôpital Européen Georges Pompidou  
Paris

*Février 2009*

# Le système du Complément

---

## Immunité non spécifique

- Découvert au début du XX<sup>e</sup> siècle comme une substance sérique thermolabile qui “complétait” l’action des anticorps.

- \* **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** (constitutivement actives)

- \* **Constitué de récepteurs membranaires**

- capables de lier les fragments d’activation

**La voie Classique**

Protéine de reconnaissance : C1q  
C1r, C1s  
C2, C4  
Régulation: C1-inhibiteur

**La voie des Lectines**

Protéine de reconnaissance : MBL (Mannan Binding Lectin)  
MASP-1(Mannan-Associated Serine Protease), MASP-2, (MASP-3)  
C2, C4

**La voie Alterne**

C3,  
Facteur B  
Facteur D  
Properdine  
Régulation : Facteur H

**Inactivation de C3b et C4b**

Enzyme : Facteur I  
Cofacteurs : C3b : Facteur H  
MCP (Membran Cofactor Protein ou CD46)  
CR1 (Complement Receptor 1 ou CD35)  
+/- C4BP (C4 Binding Protein)  
C4b : C4BP  
CR1  
MCP

**Voie Finale Commune**

C5, C6, C7, C8, C9  
Régulation : DAF (Decay Accelerating Factor ou CD55)  
HRF (Homologous Restriction Factor ou CD59)  
Protéine S

**Les récepteurs aux fragments de clivage de C3**

CR1 (CD35): C3b  
CR2 (CD21) : C3bi, C3dg/C3d  
CR3 (CD11b/CD18) : C3bi  
CR4 (CD11c/CD18) : C3bi

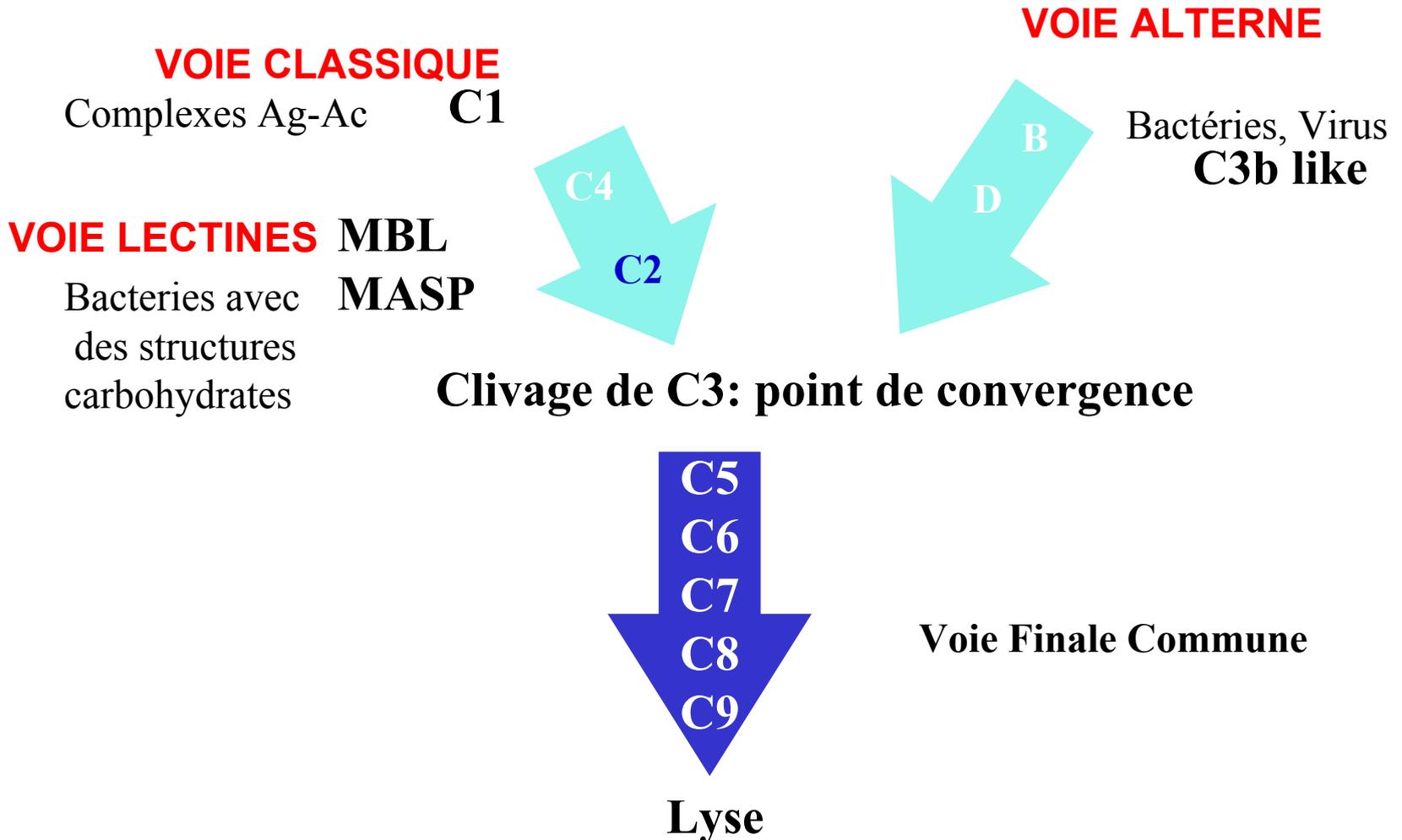
# Rôles du Complément

---

- **Mécanismes de défense contre l'infection**
  - Lyse des agents infectieux (composants C5 à C9 formant les complexes d'attaque de la membrane: activité cytolytique)
  - Oponisation (dépôts de C3b sur la surface activatrice ex : Bactéries)
  - Activation cellulaire menant à la réaction inflammatoire: Production de nombreux fragments de clivage au cours des premières étapes de l'activation (anaphylatoxines: C3a et C5a)
- **Transport et élimination des complexes immuns**
  - permet le maintien des complexes Ag-Ac en solution
- **Modulation de la réponse immune: Interface entre l'immunité innée et acquise via les récepteurs membranaires**

# Voies d'activation

---



# Voie classique

---

- **Protéines constitutives:**

Complexe C1: C1q (C1r)<sup>2</sup> (C1s)<sup>2</sup>

C1q: sous-unité de reconnaissance

C1r et C1s : sérine estérases

Composant C4

Composant C2

- **Protéines régulatrices:**

C1 Inhibiteur: C1-inhibiteur

C4 binding protein: C4bp

C3b inactivateur: Facteur I

- **Aboutit à la formation de la C3 convertase classique, enzyme capable de cliver C3**

# Activateurs de la voie classique

---

- **Fc des immunoglobulines complexées**

IgG1, IgG2, IgG3, IgM (domaine C $\gamma$ 2, C $\mu$ 4)

- **Activateurs non immuns**

LPS

Virus ARN

Souches de salmonelles, E. Coli, Neisseria

Membranes mitochondriales

Acides nucléiques

Complexes héparine-protamine

C- Réactive Protéine

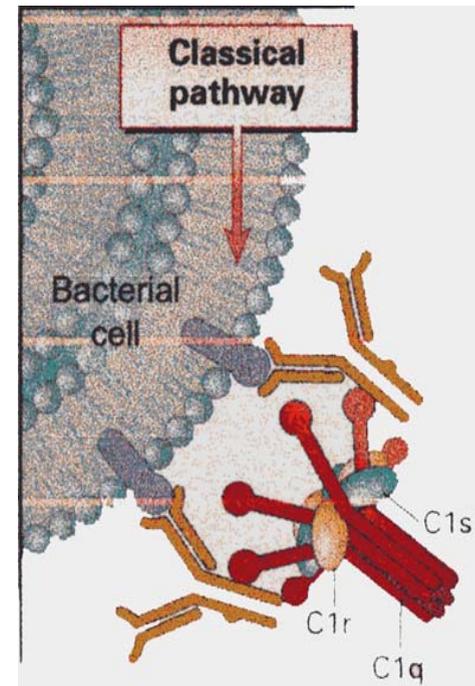
Protéines d'enveloppe virales (VIH, EBV)

# Activation de la voie classique et C1

---

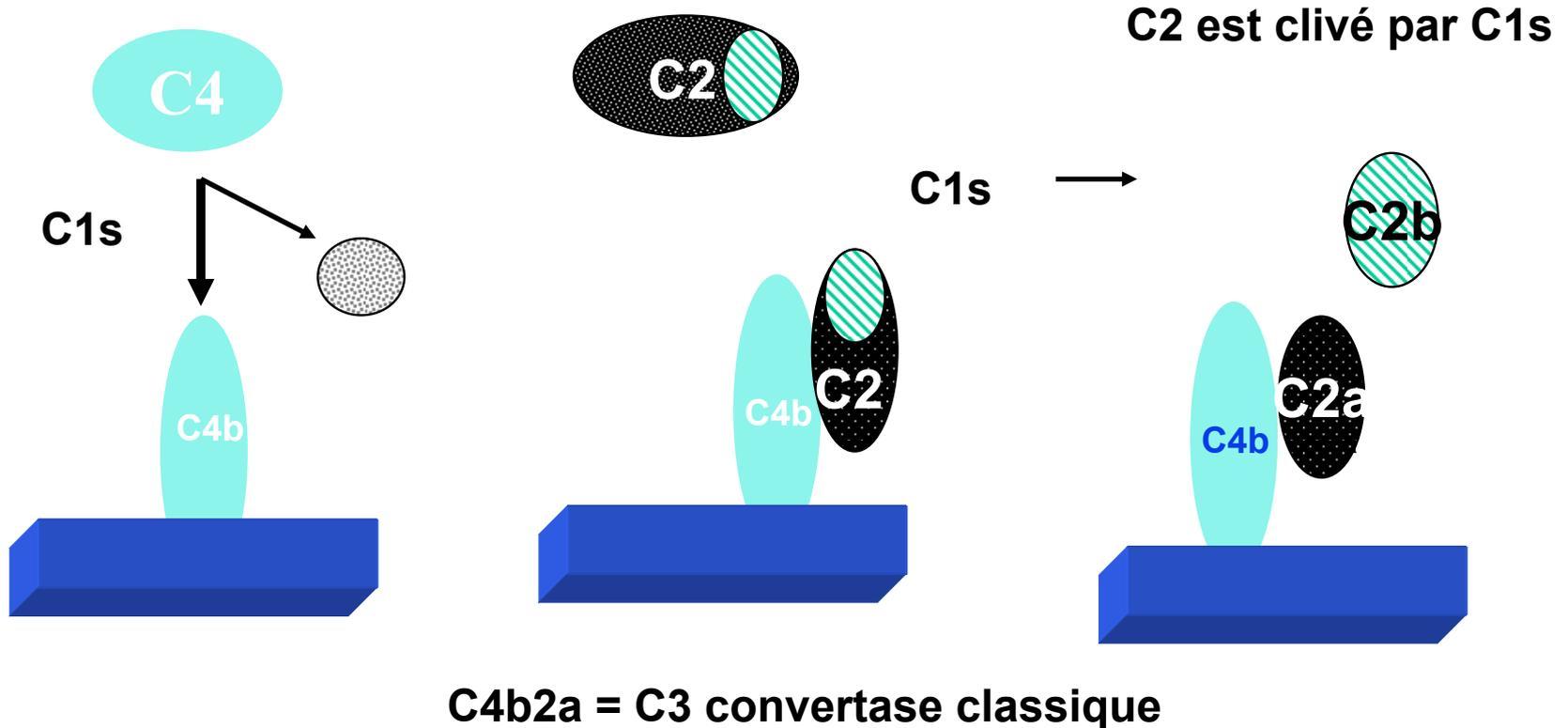
- Première molécule activée
- Complexe macro-moléculaire comprenant une protéine C1q et un tétramère (C1r)<sub>2</sub> (C1s)<sub>2</sub>

**C1q est l'unité de reconnaissance**  
**C1r et C1s sont des sérines estérases**



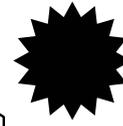
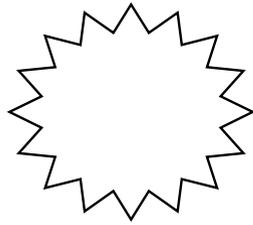
# Formation de la C3 convertase classique

---

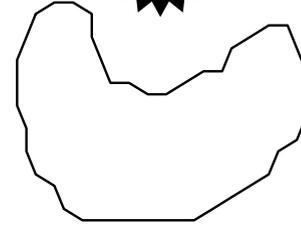


**📁 Au cours d'une activation systémique, le C4 sérique puis le C2 diminuent (par consommation)**

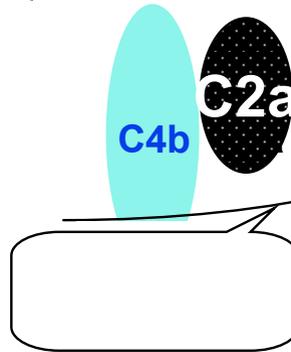
## Clivage de C3



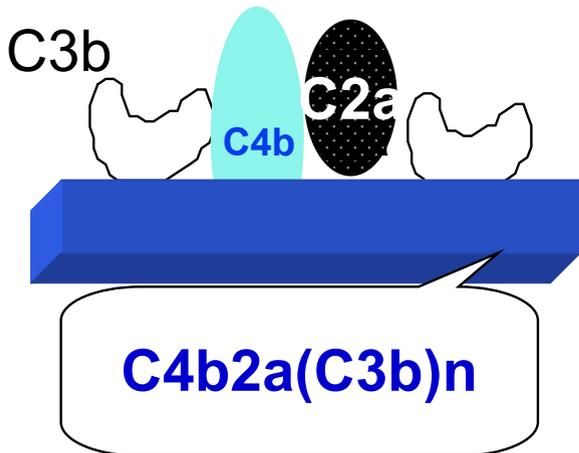
**C3a**



**C3b**



**Fixation covalente de C3b  
sur la surface activatrice**



**Formation de la C5 convertase  
classique : Permet la formation du complexe  
lytique**

# Régulation de l'activation de C1 : C1 Inhibiteur

---

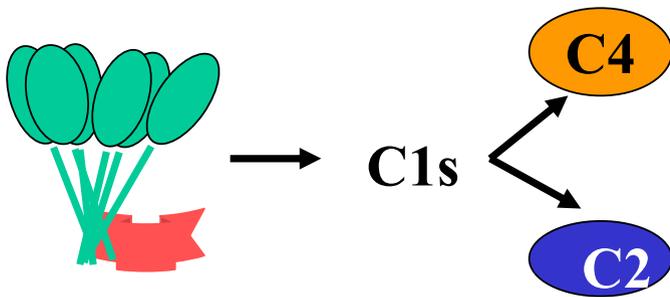
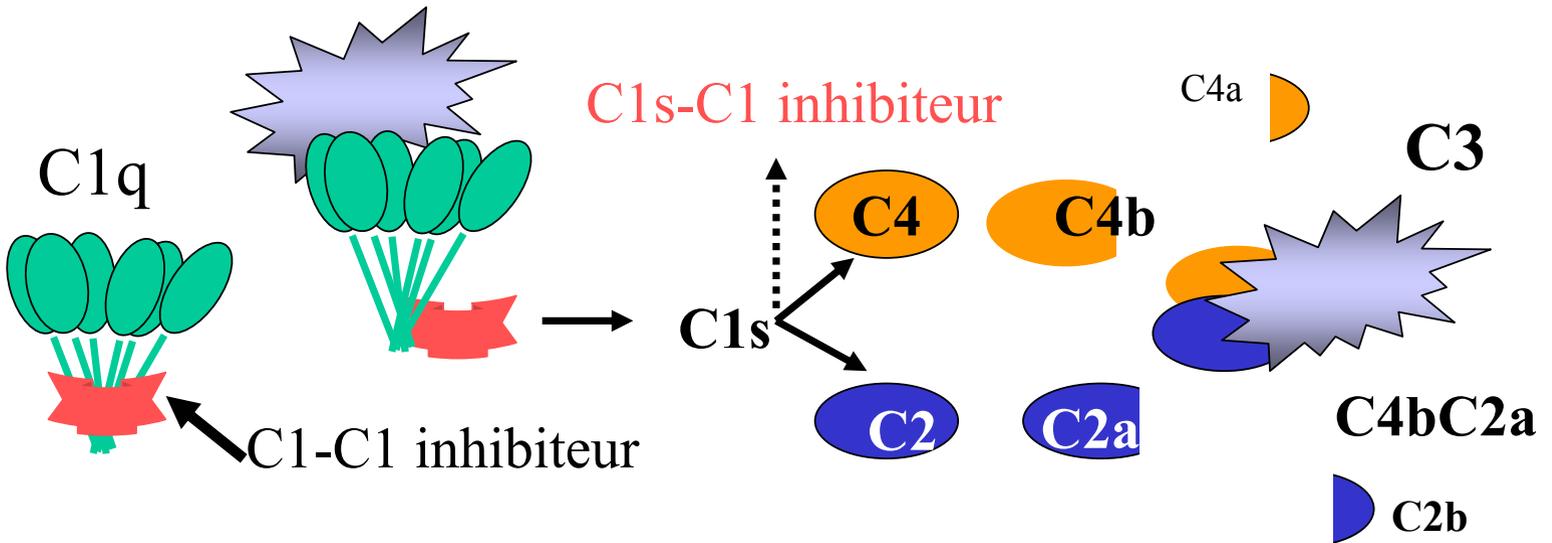
- **Inhibiteur spécifique et exclusif du C1r et du C1s :**
  - ✓ Protéine de régulation de la voie classique du complément.
- **Inhibiteur des protéases à sérine** qui génèrent les kinines: kallikreine et les facteurs de la coagulation XI et XII.
  - ⇒ Contrôle de la voie endogène de la coagulation, la fibrinolyse et la libération de kinines

# C1 inhibiteur

## (Inhibiteur de la C1 estérase )

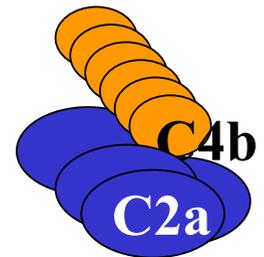
---

- Glyco-protéine sérique monocaténaire (260 mg/L) de 105 kDa.
- synthétisée par le foie (90%) et les monocytes.
- composée de 478 AA, hautement glycosylée.
- appartient à la superfamille des serpines (molécules inhibitrices de protéases à sérine)
- chr 11q11-13.2



Auto-activation spontanée de C1 :  
 clivage permanent de C4 par C1s,  
 ± clivage de C2

Impossible de former  
 une C3 convertase  
 classique en  
 absence de surface  
 activatrice  
 C3 antigénique normal.



# Voie des Lectines

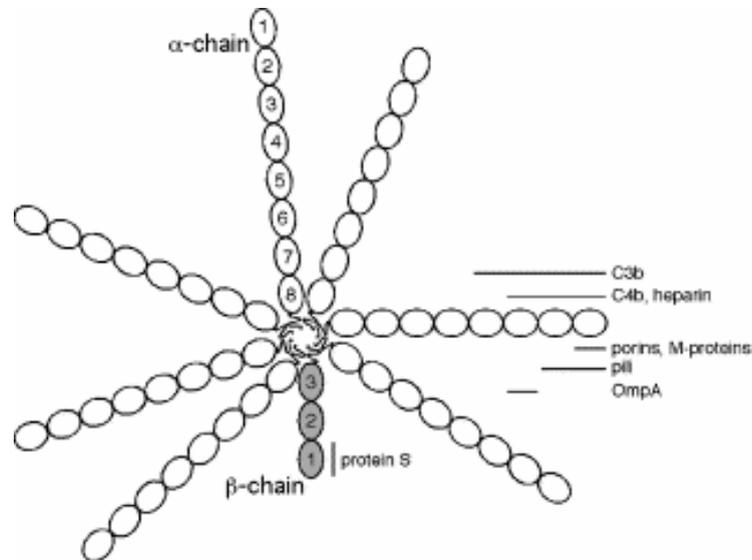
---

- Rôle dans l'immunité naturelle ++
- Activée par les structures carbohydrates des bactéries
- Mannose binding lectin (MBL) : Membre de la famille des collectines
- Région collagène et site lectine
- Caractéristiques fonctionnelles C1q-like, IgG et IgM-like
- Associée à 2 pro-sérine protéases, MASP-1 et MASP-2 (40% analogie avec C1r et C1s)
- Aboutit à la formation d'une C3-convertase classique C4b2a

# Régulation C3 convertase classique : C4 Binding Protein

---

- Protéine plasmatique (200mg/l) polymérique (570KDa),
- Plusieurs isoformes: 6 à 8 chaînes  $\alpha$  et 1 chaîne  $\beta$  ( $\alpha_6\beta_1, \alpha_7\beta_1, \alpha_7\beta_0$ )
- Fixation de la protéine S sur la chaîne  $\beta$ ,



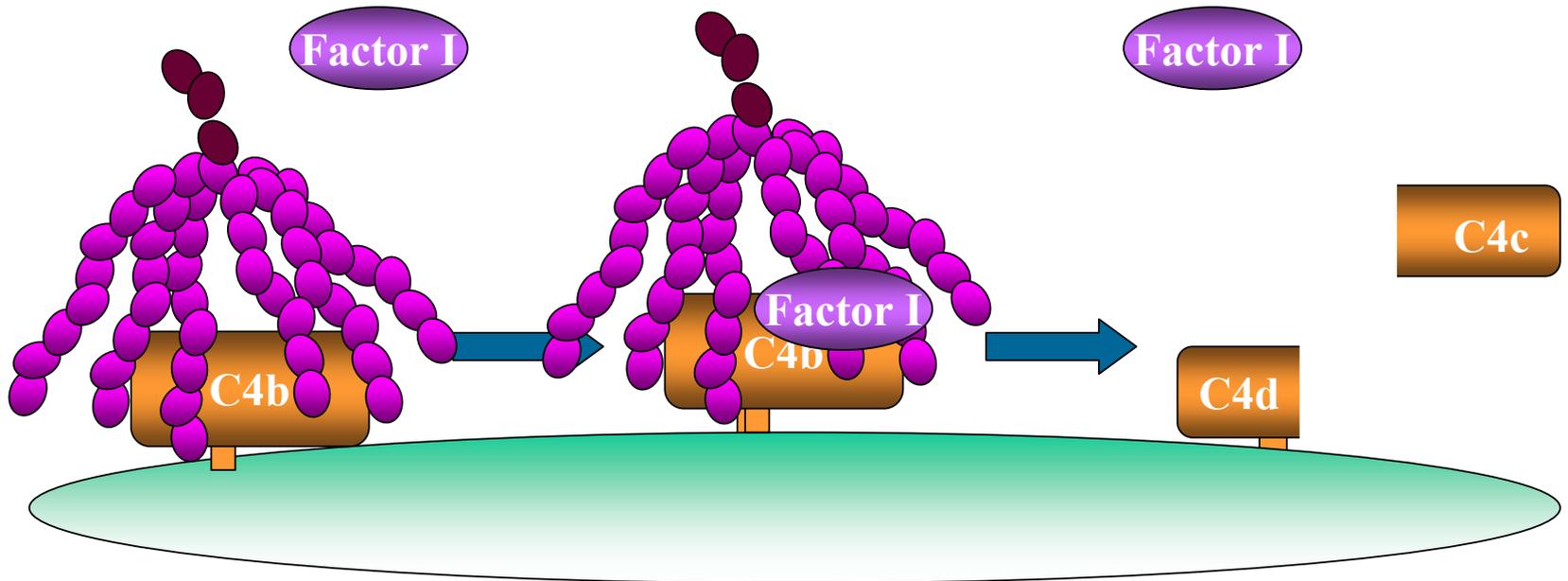
# C4BP :

## Fixation de C4b et régulation de la voie classique

prévention de la formation de la C3 convertase classique

accélération de sa dissociation

Cofacteur du Facteur I pour inactivation de C4b en C4d et C4c



# Voie alterne

---

## La voie alterne est un mécanisme de surveillance

- Système de résistance naturelle à l'infection :
  - utilise les protéines C3, B et D
  - formation d'une C3 convertase alterne, qui clive C3 en C3b
  - C3b se lie de manière **covalente** à la surface activatrice.
- Première barrière contre les infections :
  - C3 convertase "initiale" : libération en permanence de petites quantités de C3b dans la circulation.
  - C3 convertase amplificatrice au contact d'une surface activatrice.

# Activateurs de la voie alterne

---

- Structures polysaccharidiques de:  
**bactéries, virus, cellules transformées, surfaces artificielles dont la composition chimique favorise l'assemblage de C3b, B au détriment de C3b, H**
- La voie alterne est activée en l'absence d'Ac  
**Mécanisme de défense naturelle qui a précédé l'apparition des Anticorps**
- Cependant, la présence d'Ac spécifiques peut augmenter le niveau d'activation de la voie alterne
- Des molécules de C3b déposées par activation de la voie classique peuvent servir de point d'assemblage de la C3 convertase alterne

# C3 convertase alterne

---

- Composants: C3, B, D, ions  $Mg^{++}$

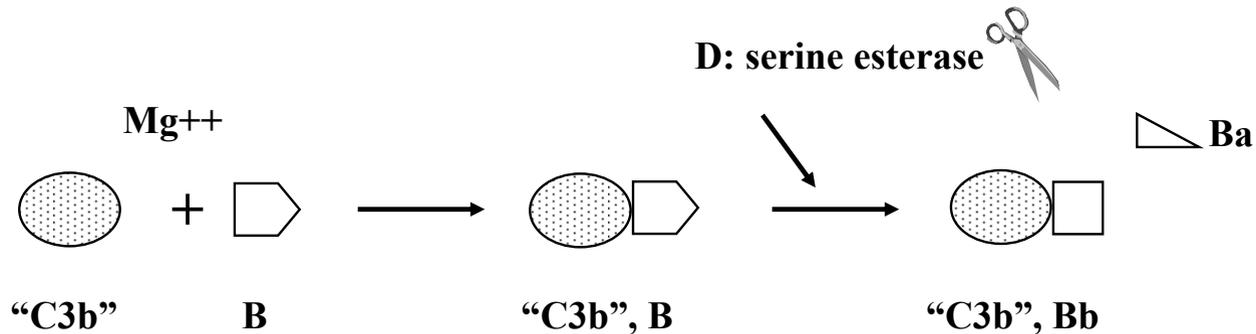
- 

- C3 convertase initiale en phase fluide dans le plasma

Hydrolyse spontanée du pont thiolester



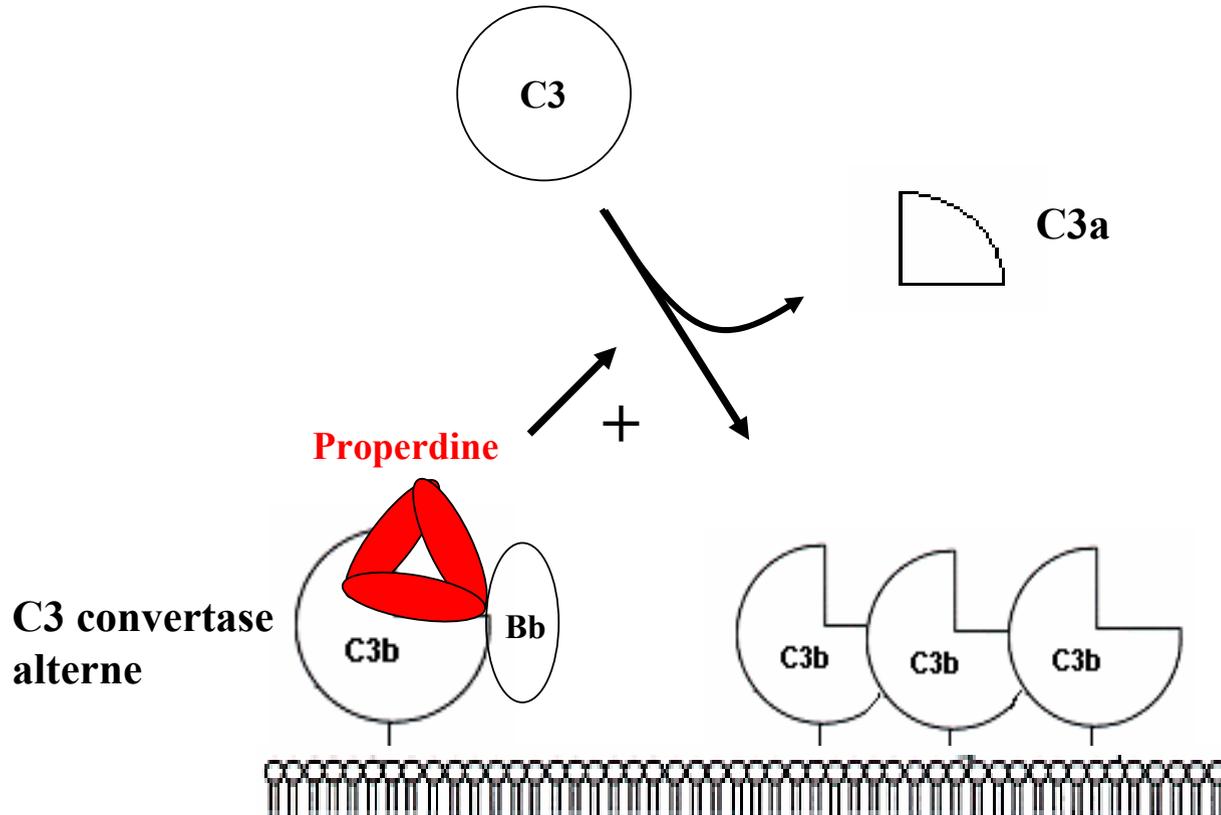
“C3b like molécules”



- C3b, Bb: C3 convertase alterne  
clive C3 en C3b et C3a  
Bb est la sous-unité qui clive le C3

# Activation de la voie alterne et properdine

---

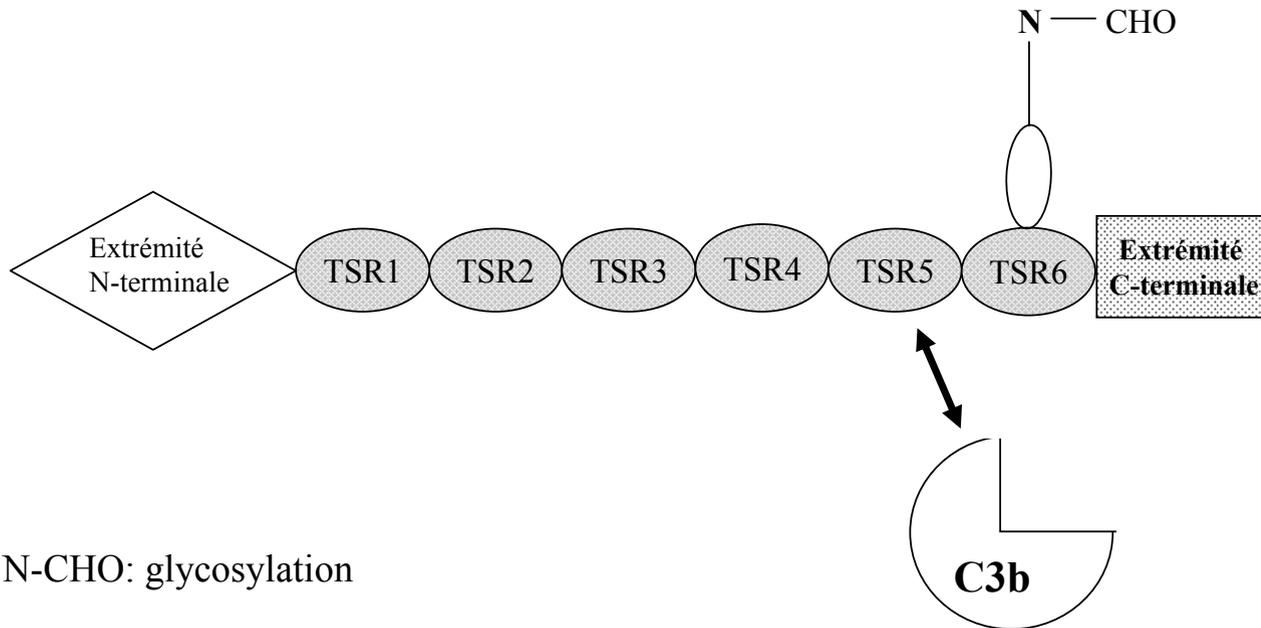


Demi-vie C3 convertase x 3 ou 4  
Protection du clivage par le facteur I

# Structure de la properdine

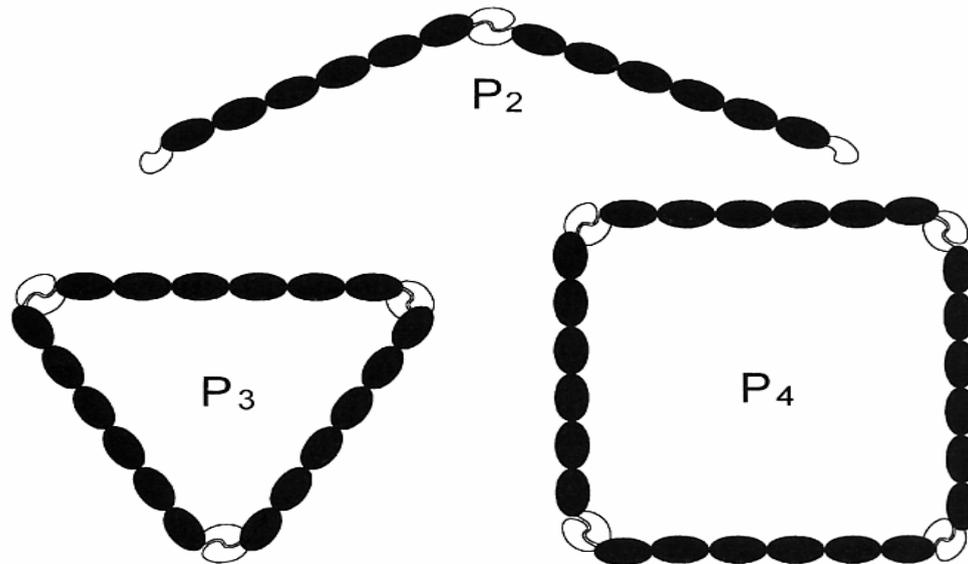
---

- ▶ 442 acides aminés
- ▶ 6 modules TSR
- ▶ Synthèse par les monocytes



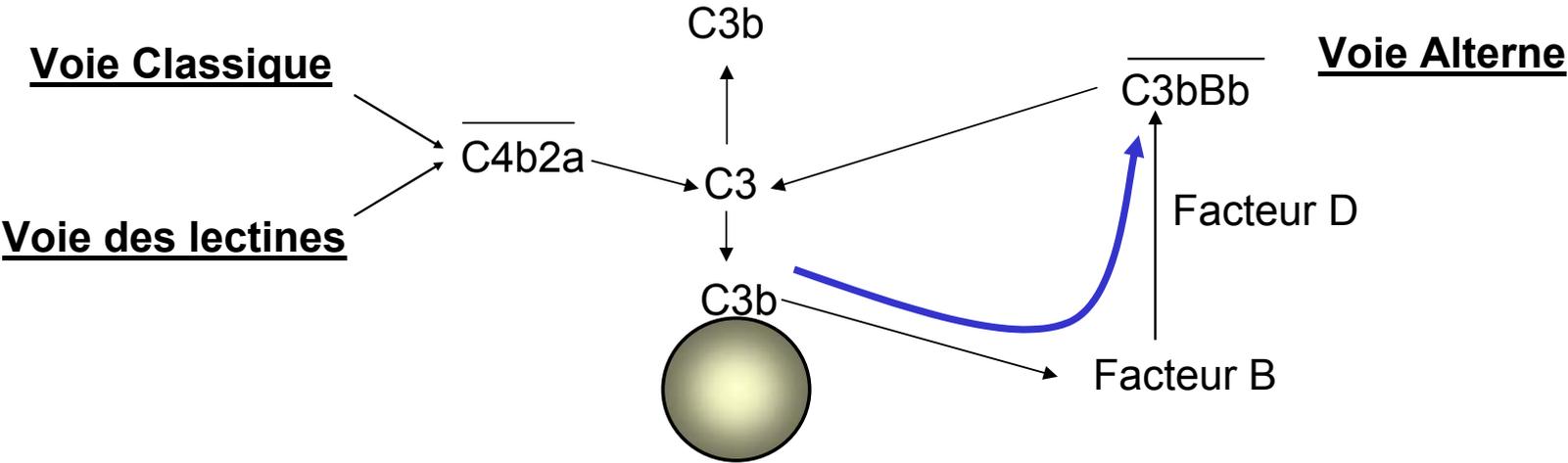
# Formes oligomériques de la properdine

---



10 fois plus active que la forme dimérique

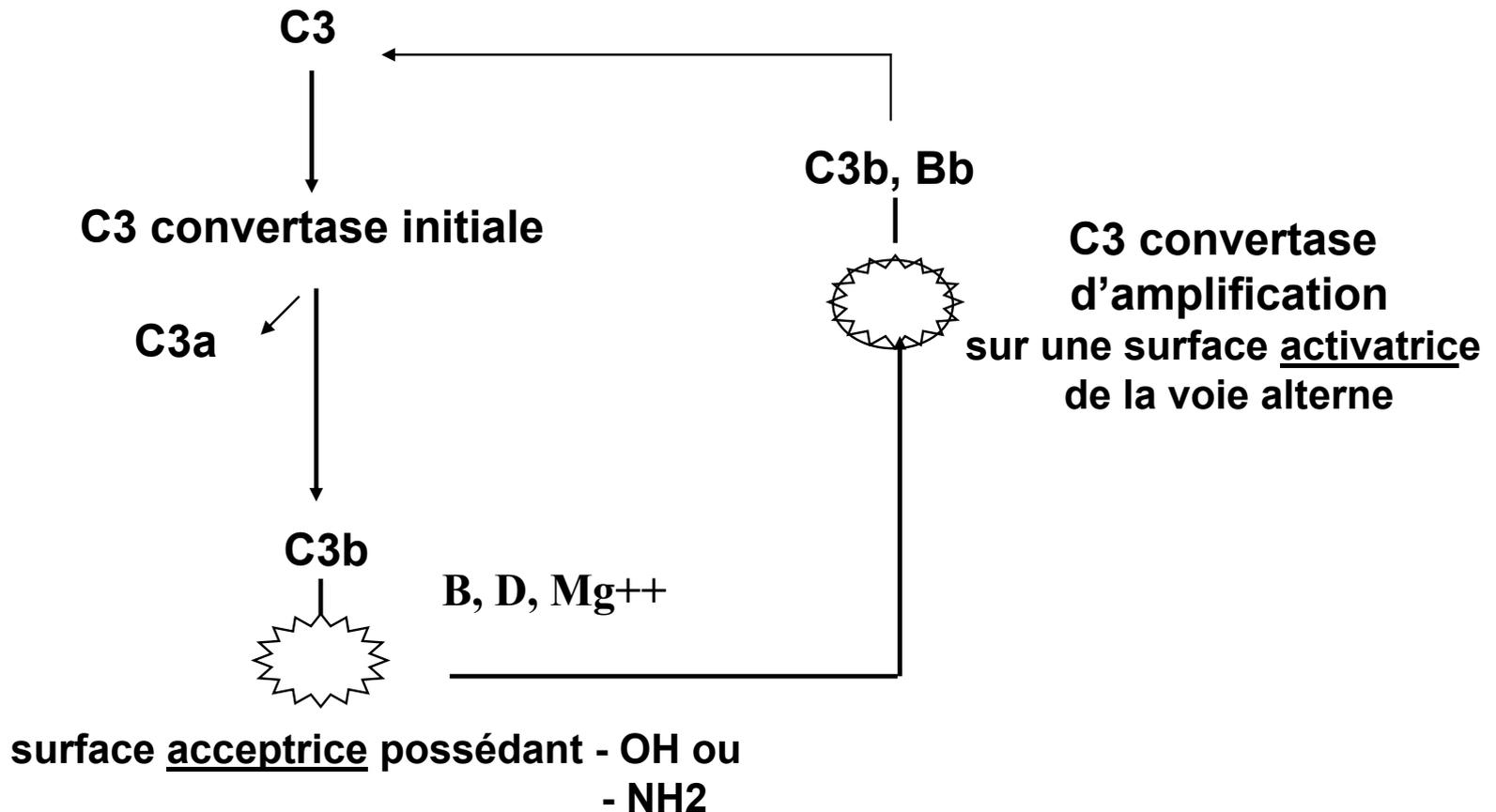
# LE SYSTEME DU COMPLEMENT



# C3 convertase alterne d'amplification

---

Formation sur une surface sur laquelle C3b est déposé de façon covalente



# Facteur H : Régulation de la voie alterne

---

- **Initiation de la C3 convertase alterne**

Compétition avec le Facteur B pour la fixation de C3b

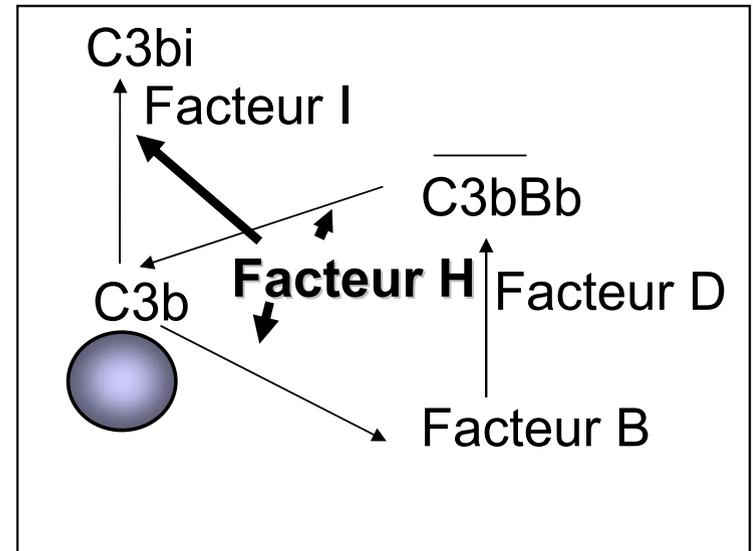
- **Dissociation de la C3 convertase alterne**



- **Activité cofacteur du Facteur I:**

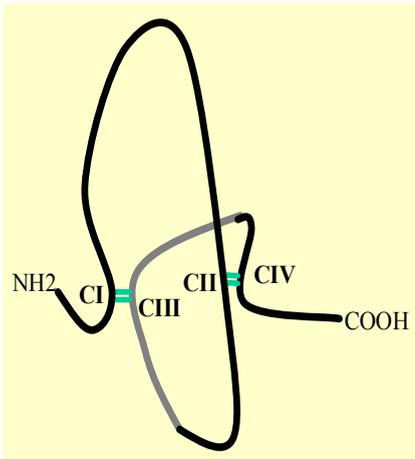
Inactivation de C3b :

protéolyse enzymatique de C3b en C3bi,



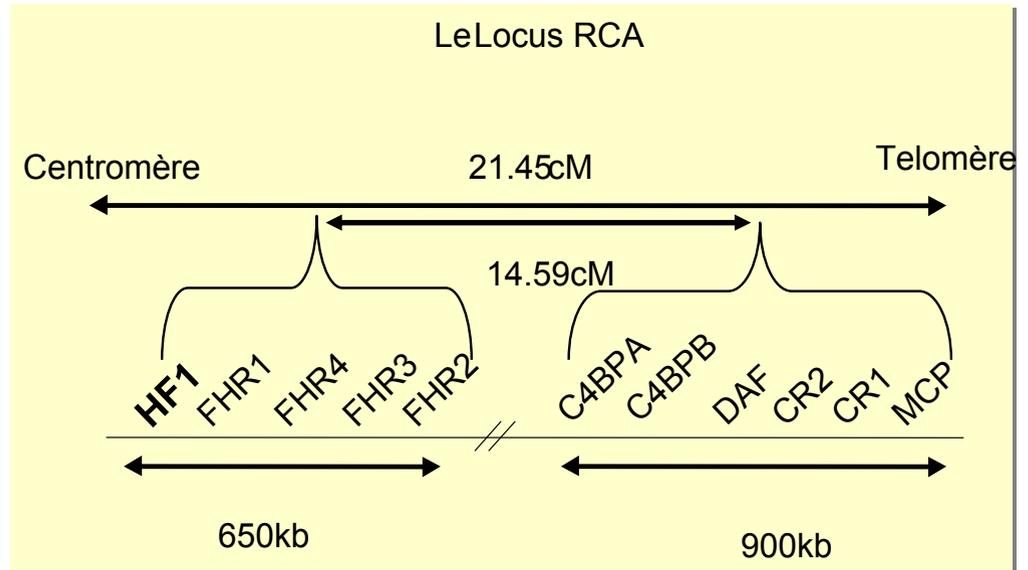
## Le facteur H : la protéine

- $\beta$ 1H Glycoprotéine
- Synthèse hépatique, concentration plasmatique : 500 $\mu$ g/ml
- Protéine de 150KDa, glycosylée
- 20 unités répétitives (SCR) : 60 acides aminés, 2 ponts disulfure (cystéine I-III et II-IV)



# Le facteur H : le gène

- Gène en 1q32
- locus RCA



- 96Kb, 23 exons, 1 par SCR (sauf SCR 2),
- 2 ARNm : 4.3 Kb → 1213 AA → FH  
1.8 Kb → 427 AA (423 + 4) → FHL1(Reconectine)
- Polymorphisme génétique (SCR 1, 5, 7, 8, 11, 15, 16, 18)

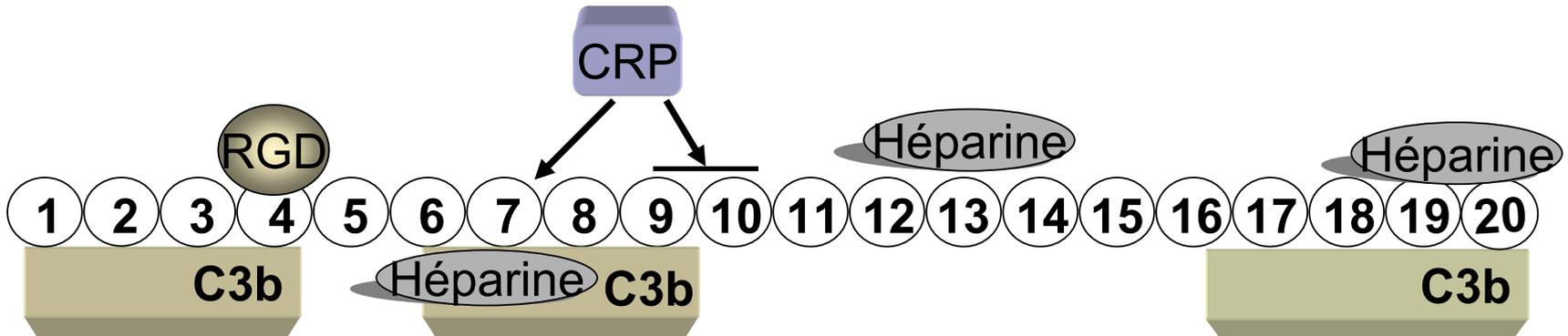
# Facteur H : les domaines fonctionnels

## REGULATION DU COMPLEMENT

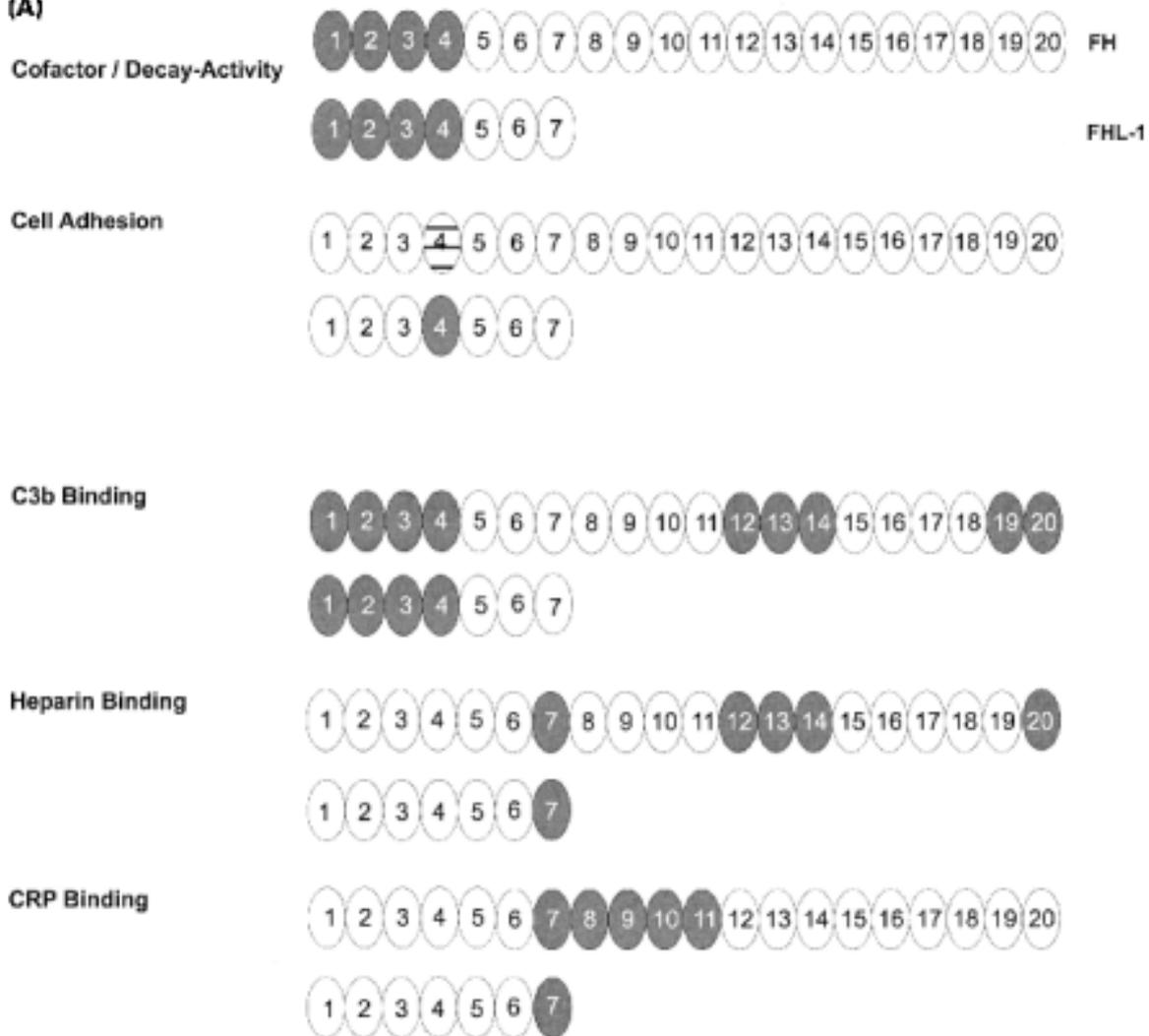
- **Fixation C3b :**  
SCR 1-4, SCR 6-10 et SCR 16-20
- **Activité Cofacteur du Facteur I :**  
SCR 1-4
- **Activité "Decay" :**  
SCR 1-4

## AUTRES INTERACTIONS

- **Séquence RGD**  
au niveau du SCR 4 : FHL-1
- **Fixation CRP :**  
SCR 7, 8-11
- **Fixation Héparine et Ac sialique :**  
SCR 7, 13, 19-20

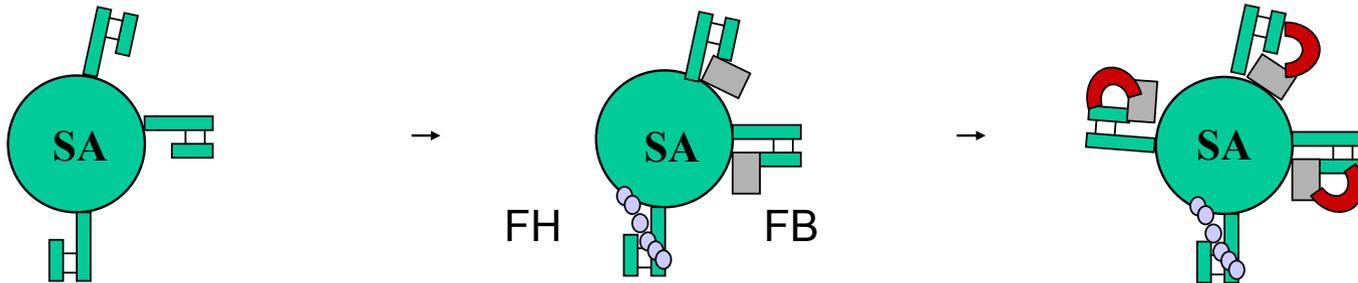


(A)

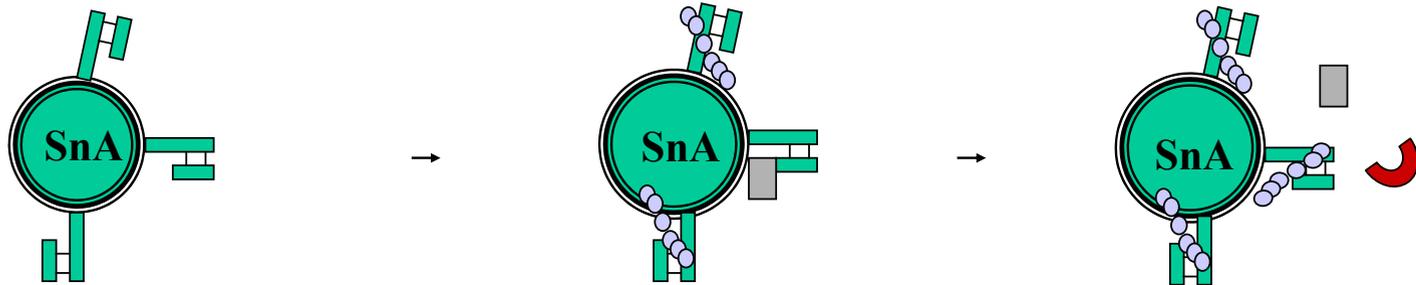


# • Discrimination d'une surface activatrice de la voie alterne

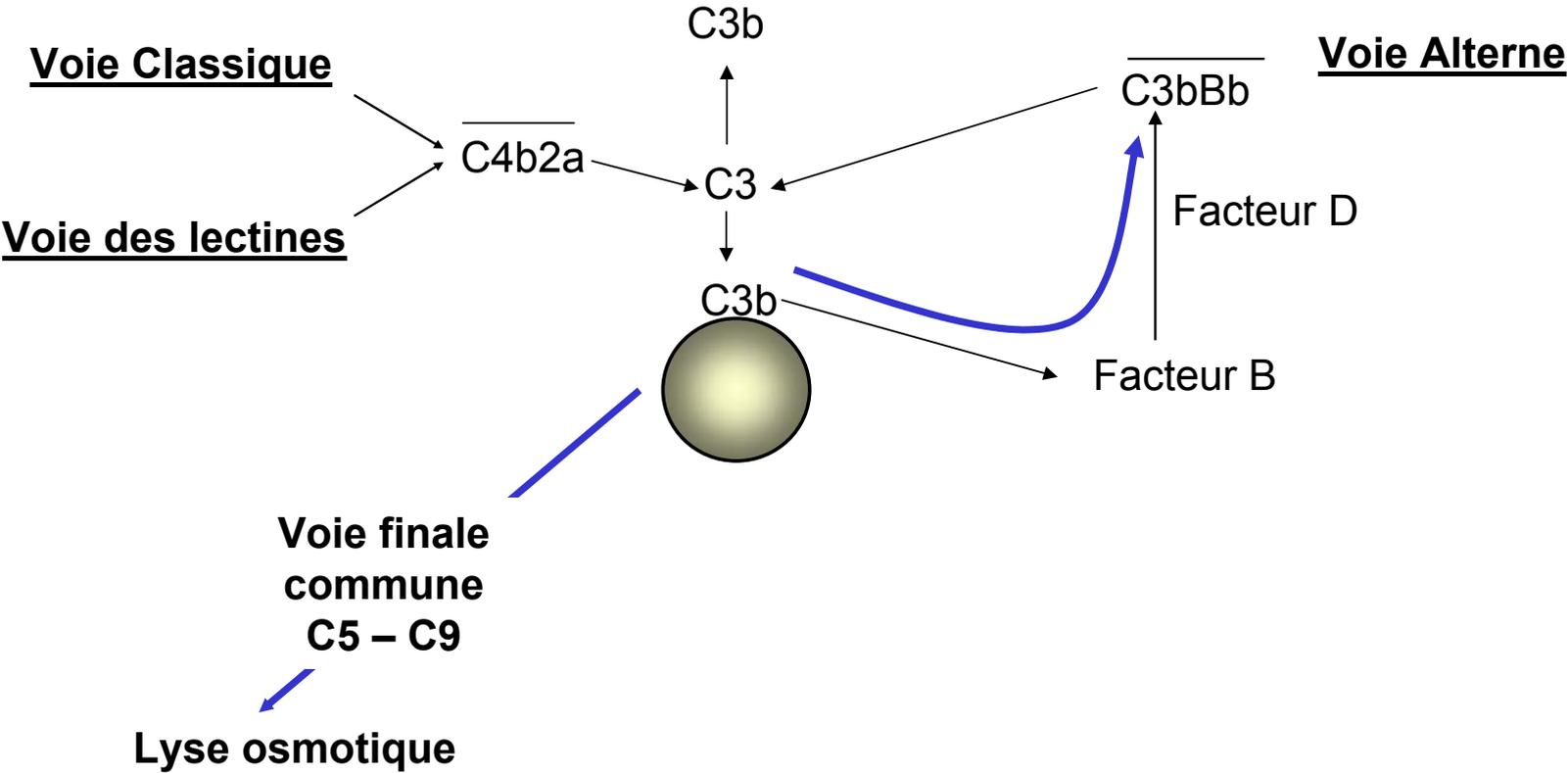
Surface activatrice :  Dépôts de C3bBb +++



Surface non activatrice  Dépôts de C3bBb -



# LE SYSTEME DU COMPLEMENT



# Voie finale commune

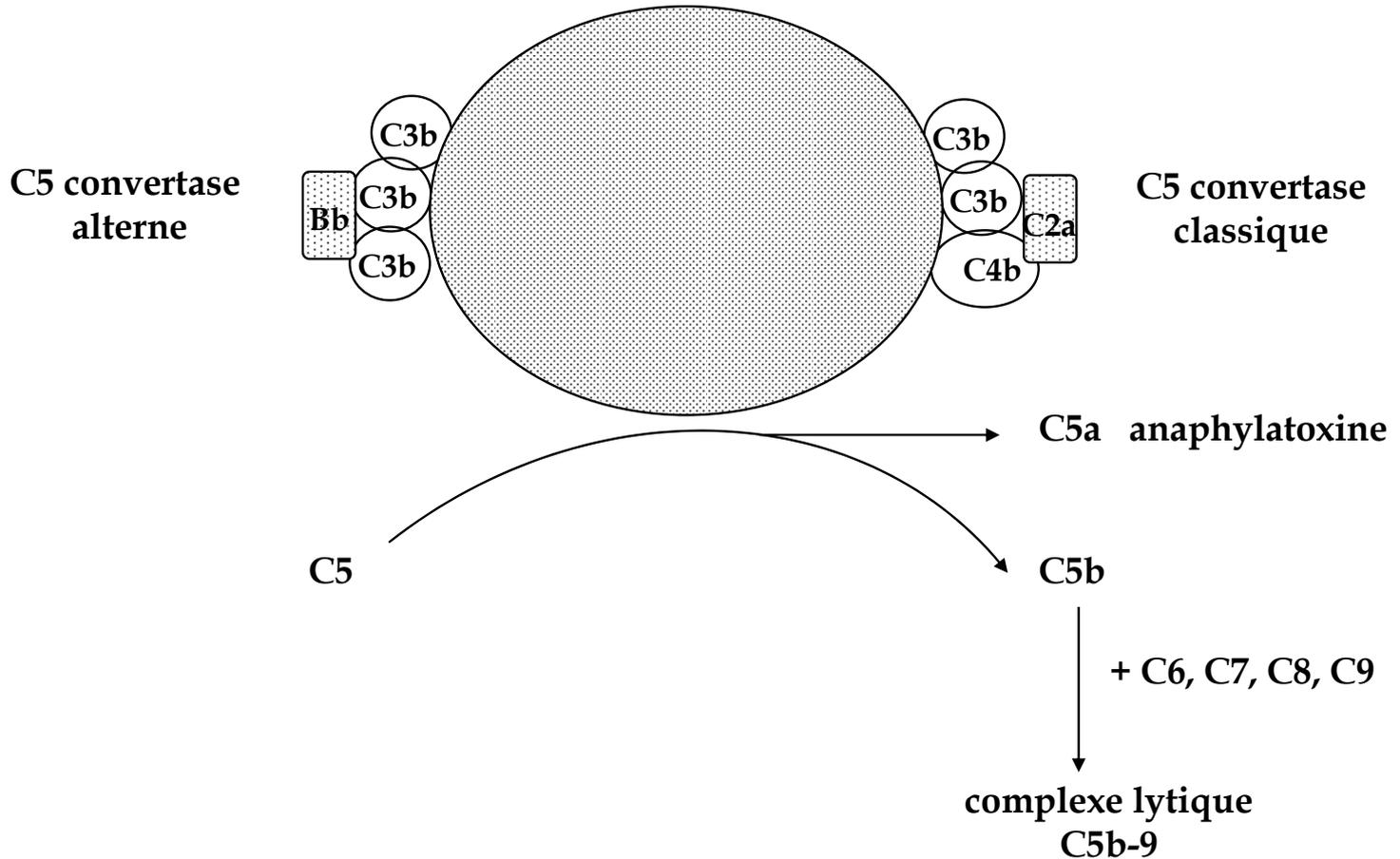
## Formation du complexe d'attaque membranaire

---

- Formation d'un complexe moléculaire stable : C5b,6,7 à la surface
- Interaction de C8 (C5b678) et début d'insertion dans la membrane
- Polymérisation de C9, insertion dans les membranes cellulaires, création de pores
- Entraîne la lyse cellulaire
- Régulation: Protéine S et CD59

# Clivage de C5 par les C5 convertases

---

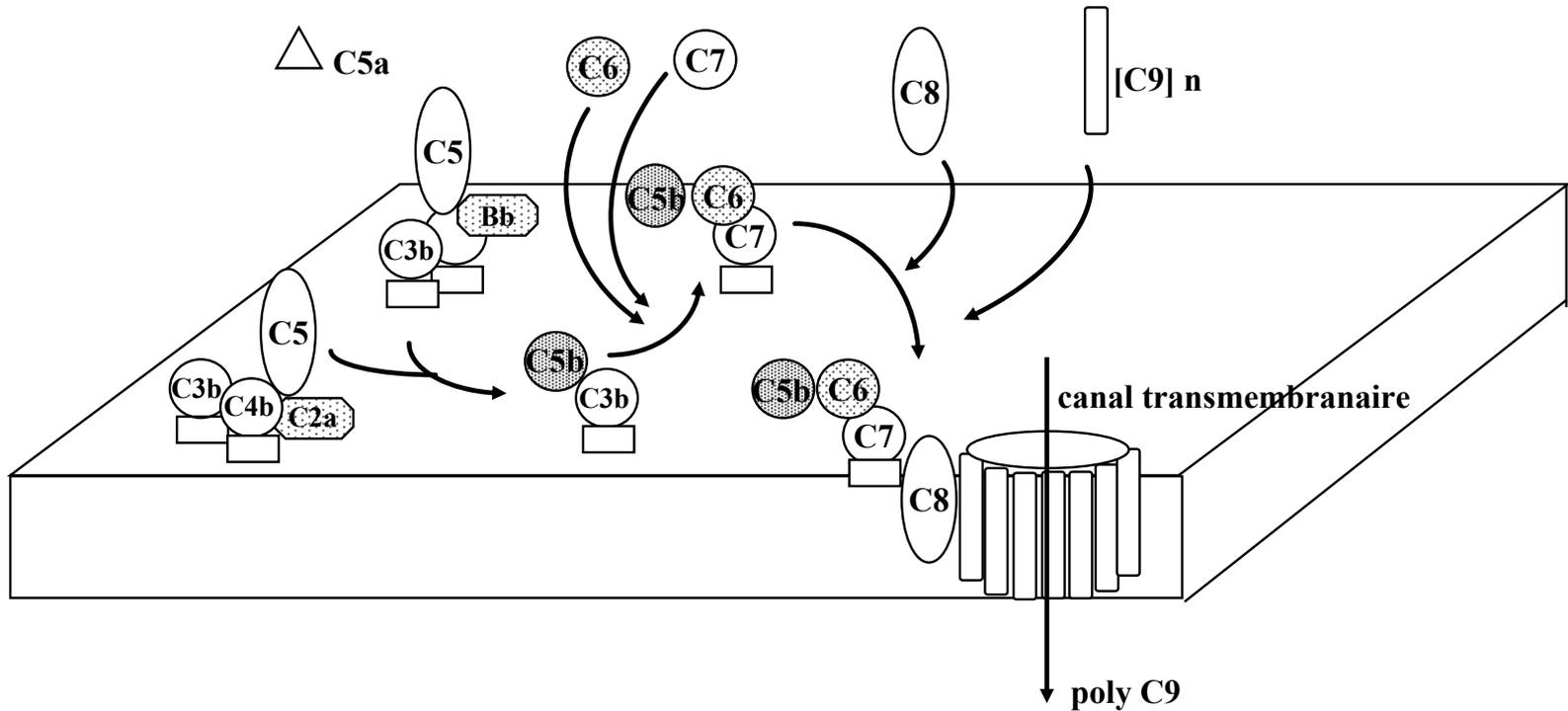


# Régulation des C3 et C5 convertases: DAF (Decay Accelerating Factor ,CD55)

---

- Gène localisé dans le RCA,
- Protéine membranaire ancrée par un groupement GPI (glycosylphosphatidylinositol) : lignée hématopoïétique, épithélium et endothélium
- 4 SCR
- Accélère la dissociation des C3 et C5 convertases fixées sur une surface

# Insertion du complexe terminal et lyse



**C5 convertases**  
C4b, C3b, 2a  
C3b, Bb, C3b

**complexe d'attaque  
membranaire (MAC)**  
mC5b-9

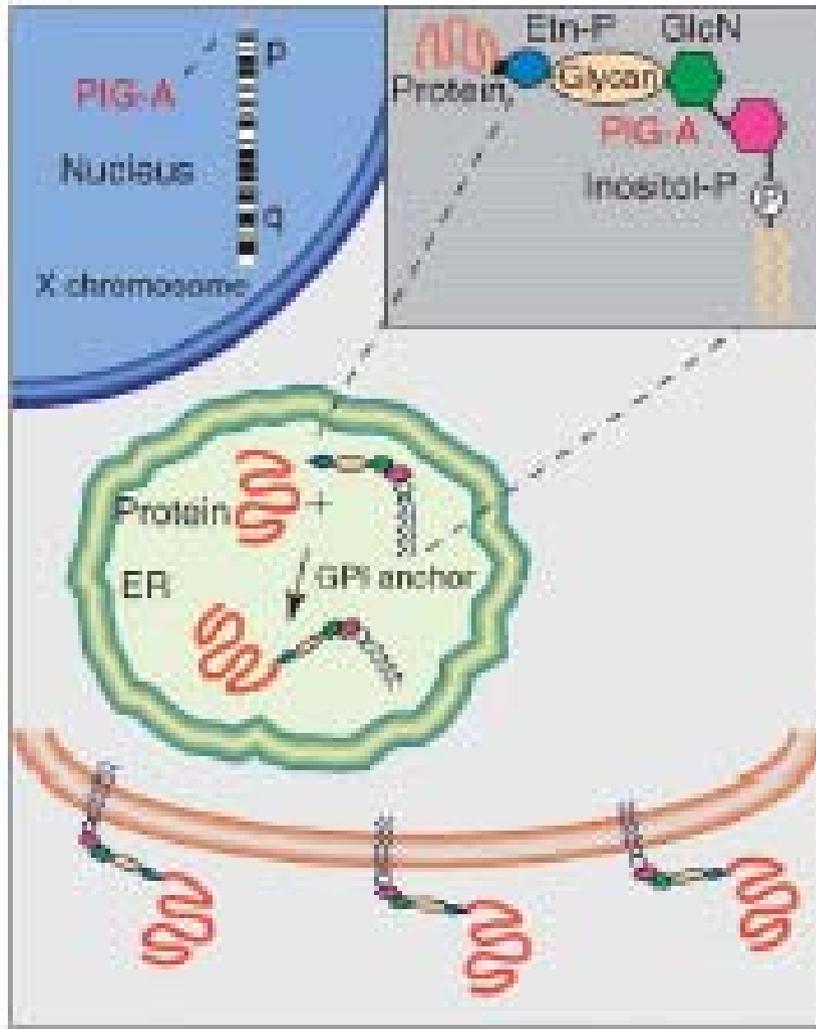
**inhibiteurs du MAC**  
protéine S ou vitronectine  
CD59 (HRF)

# Régulation de la voie finale commune

---

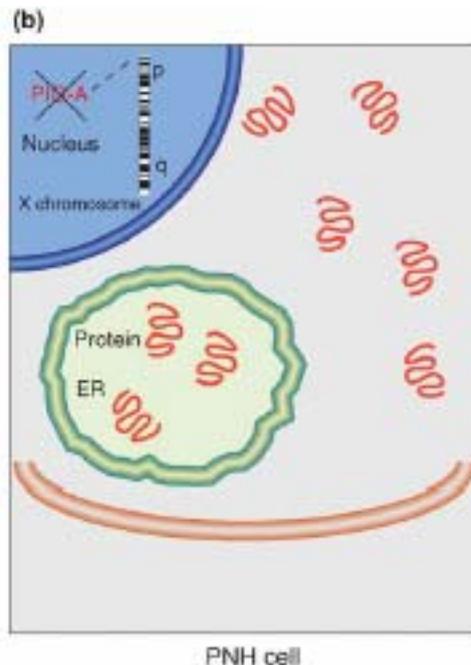
- Vitronectine/ protéine S :
  - Liaison à C5b-7, C5b-8 et C5b-9
  - Préviend la formation du complexe d'attaque à la membrane.
- CD59 :
  - Protéine liée aux lipides membranaires, par une ancre GPI.
  - Empêche la liaison de complexes C5b-8 autologues ou homologues à la membrane.
  - Exprimée sur toutes les cellules sanguines, les cellules endothéliales et épithéliales.
  - Protection intrinsèque contre l'activation du complément par les cellules autologues.

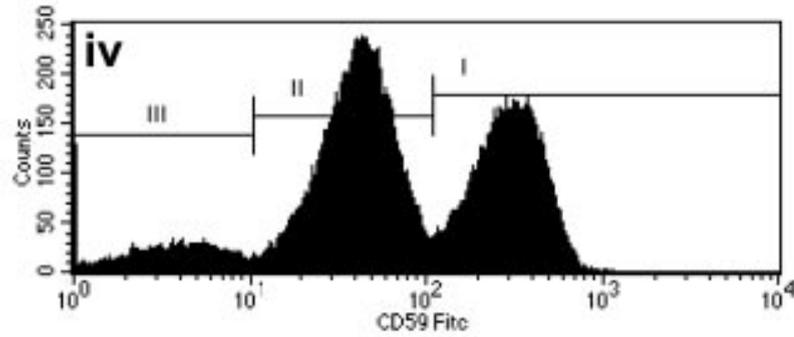
(a)



Normal cell

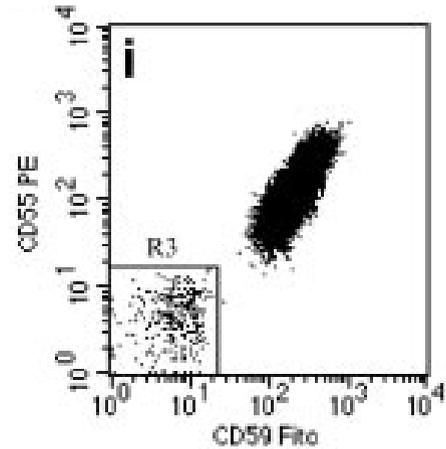
- HPN : mutation somatique du gène *PIG-A* dans une (ou plusieurs) cellules souches hématopoïétiques, résultant:
  - dans une faible synthèse de GPI
  - et dans un déficit, partiel (type II) ou complet (type III), des protéines à ancrage GPI - CD55, CD59, CD14, CD16b, CD52 - à la surface des cellules souches mutées mais aussi de leur descendance.
  - Coexistence avec cellules présentant une expression normale de ces protéines (type I)





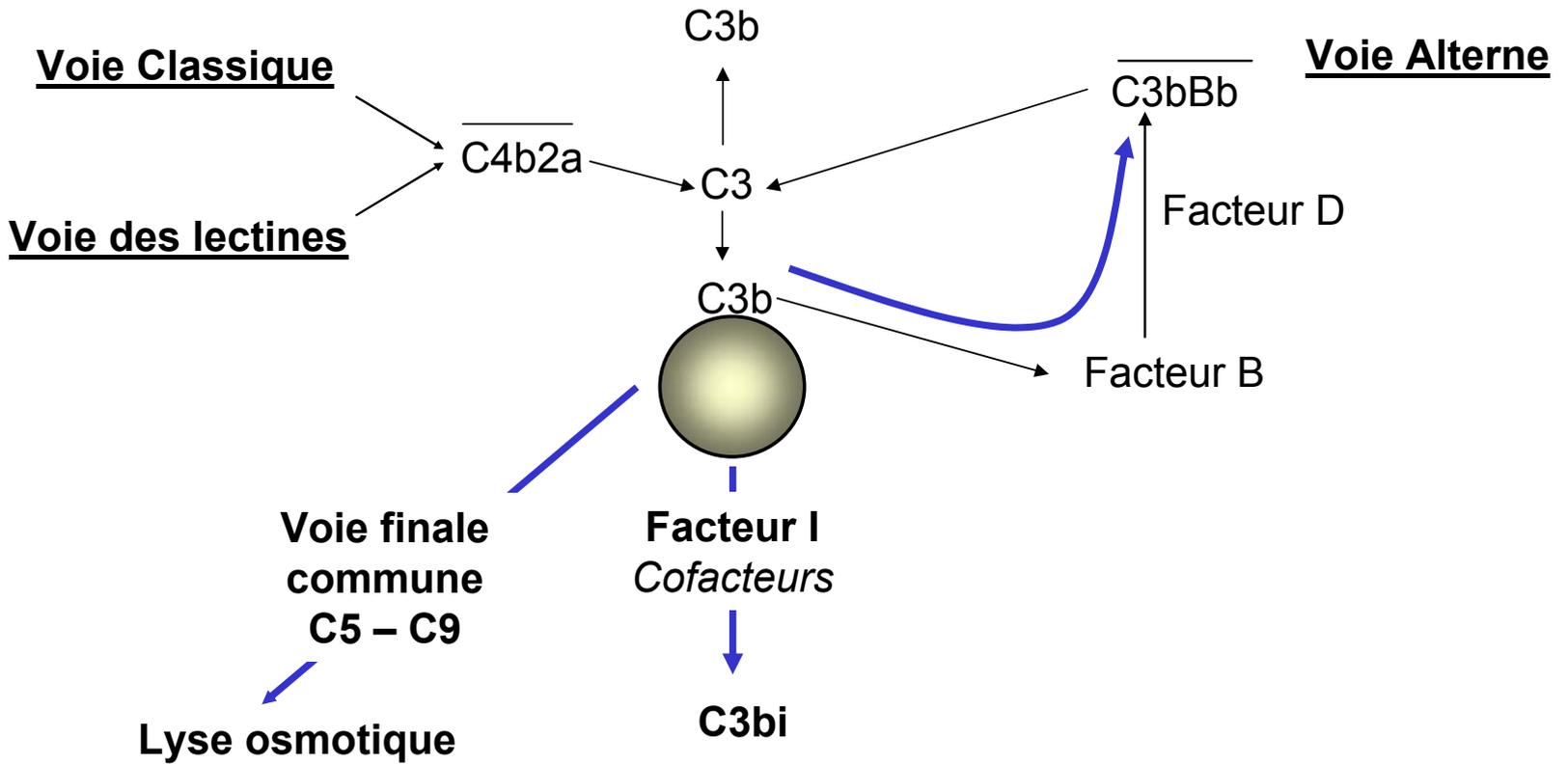
Analyse expression CD59

Expression CD55 et CD59

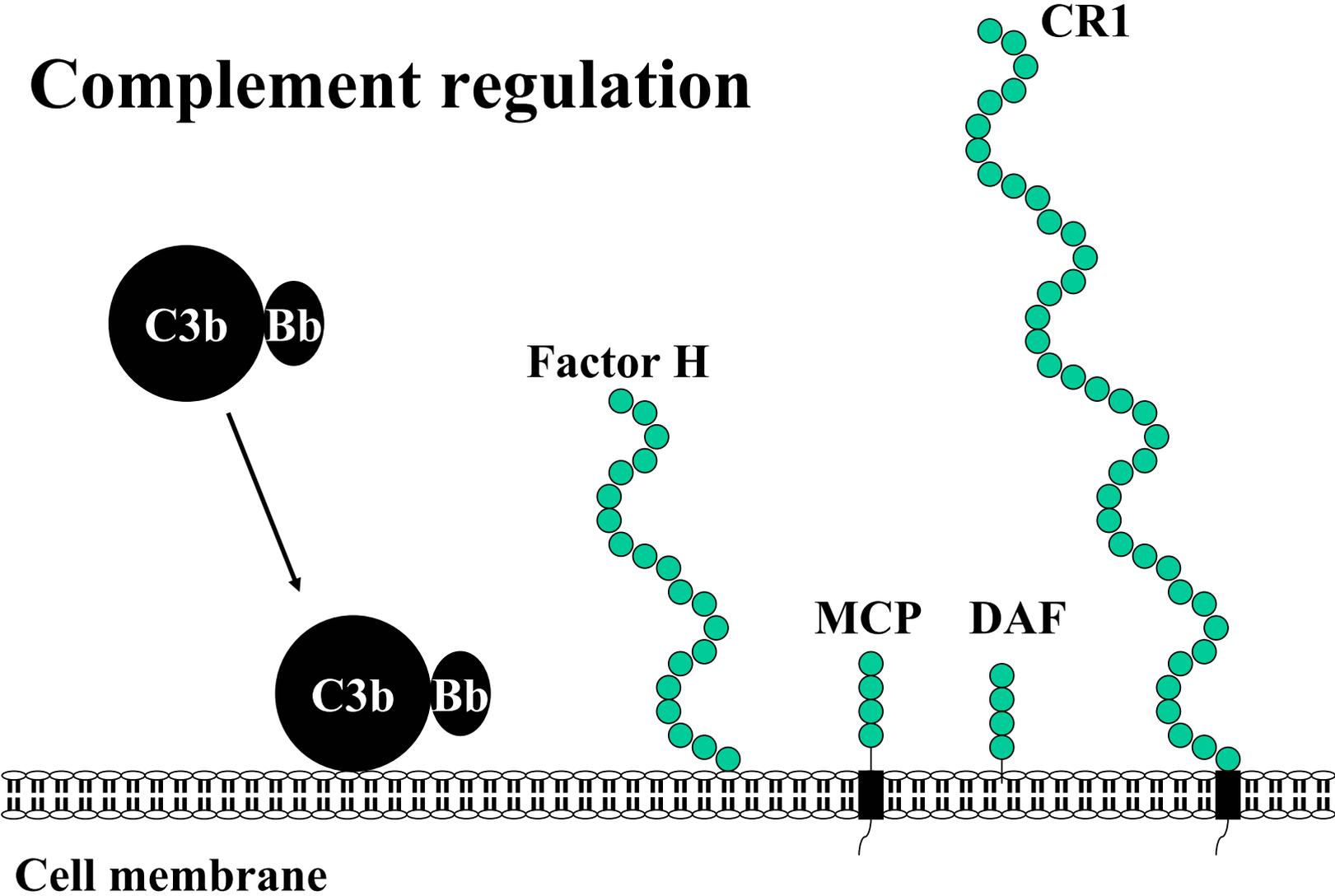


CMF sur hématies (d'après Parker et al, Blood, Dec 2005)

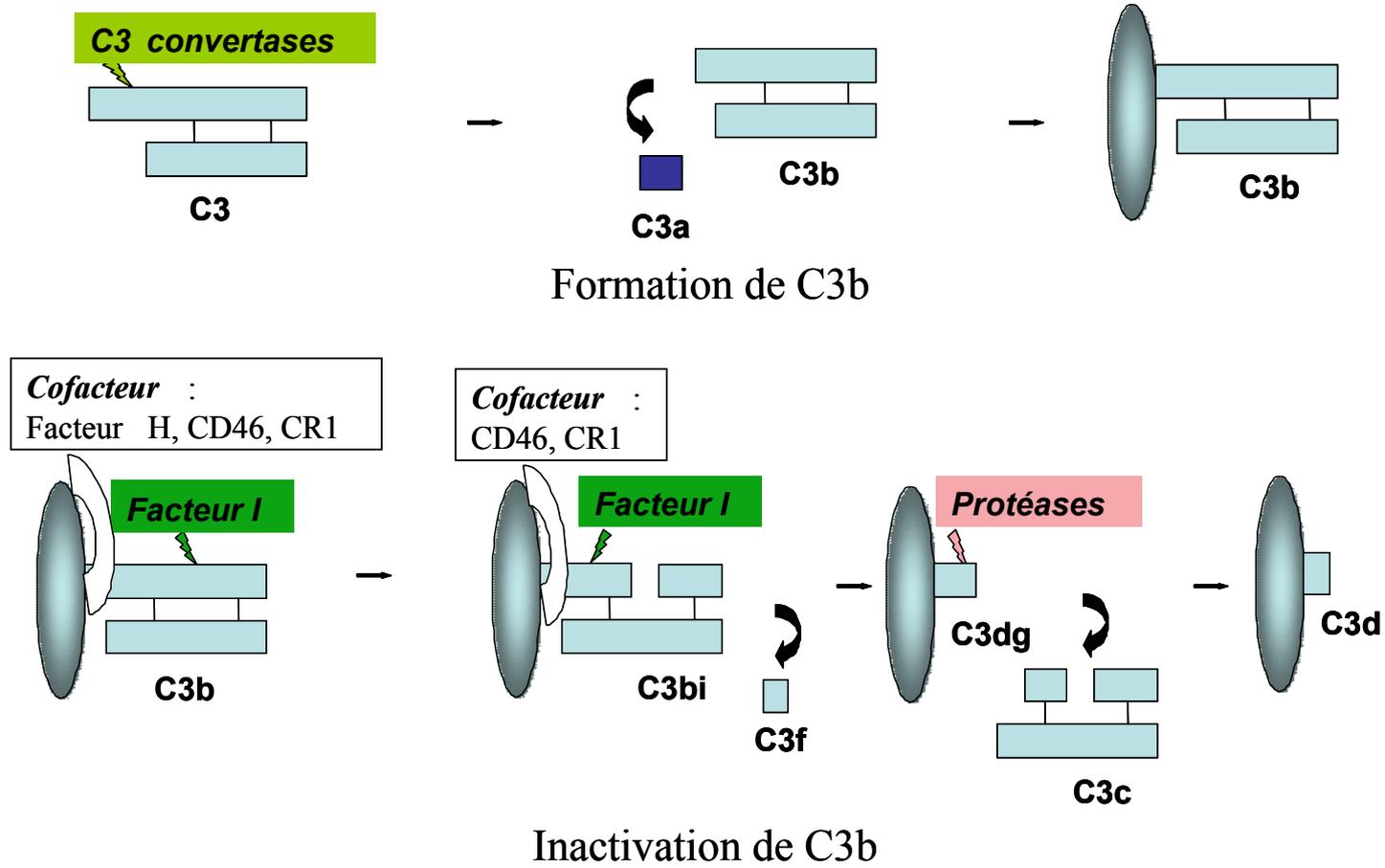
# LE SYSTEME DU COMPLEMENT



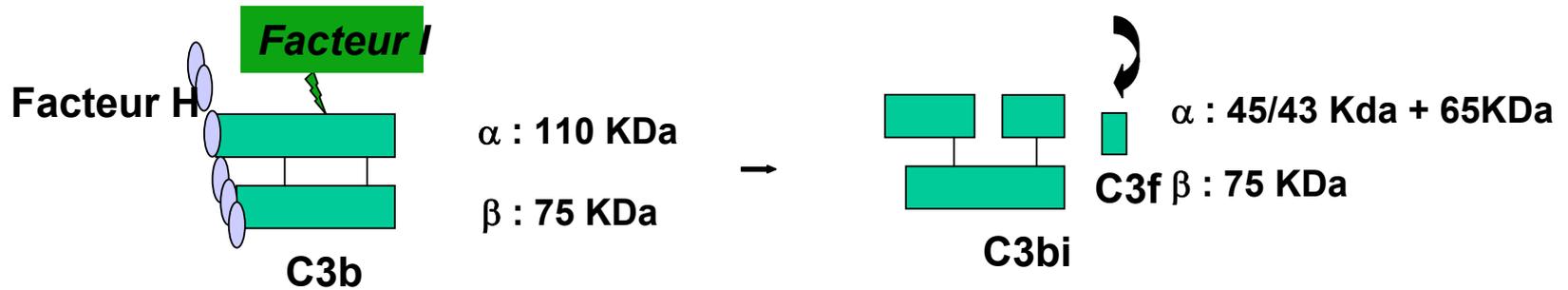
# Complement regulation



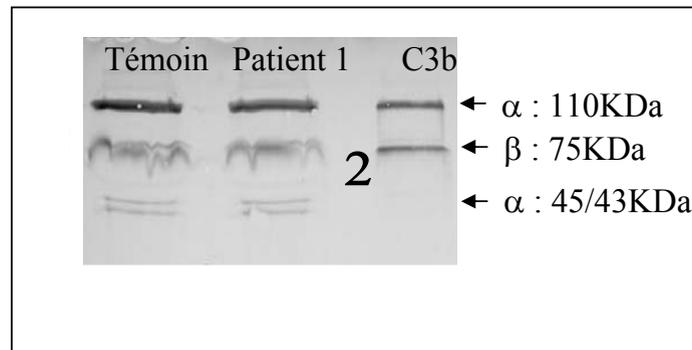
# Inactivation de C3b par le Facteur I



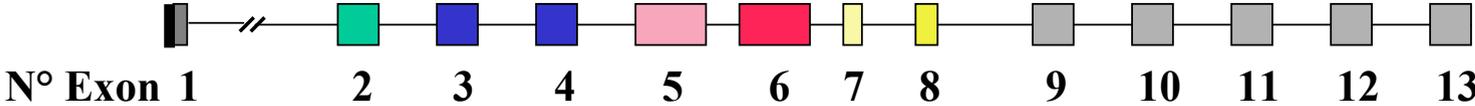
## Etude de la fonction cofacteur du Facteur I



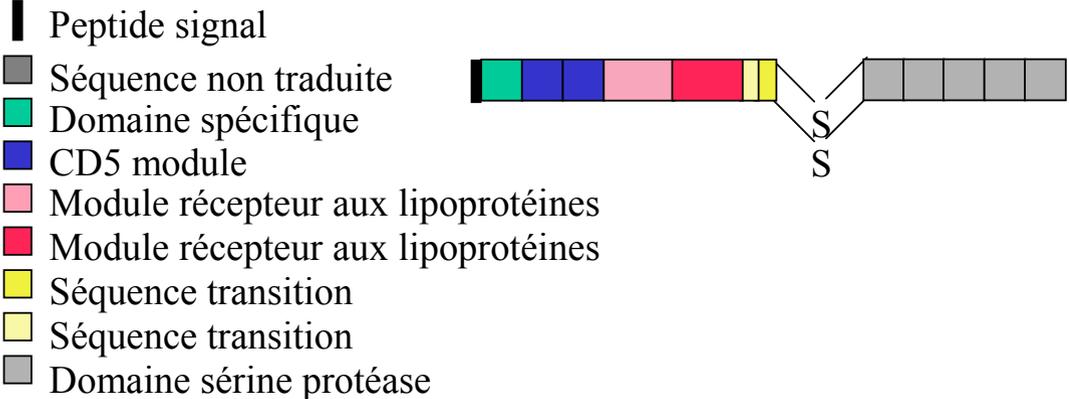
**C3b Biotinylé + Facteur H + Facteur I + IgG anti-Facteur H : 1heure 37°C, SDS Page**

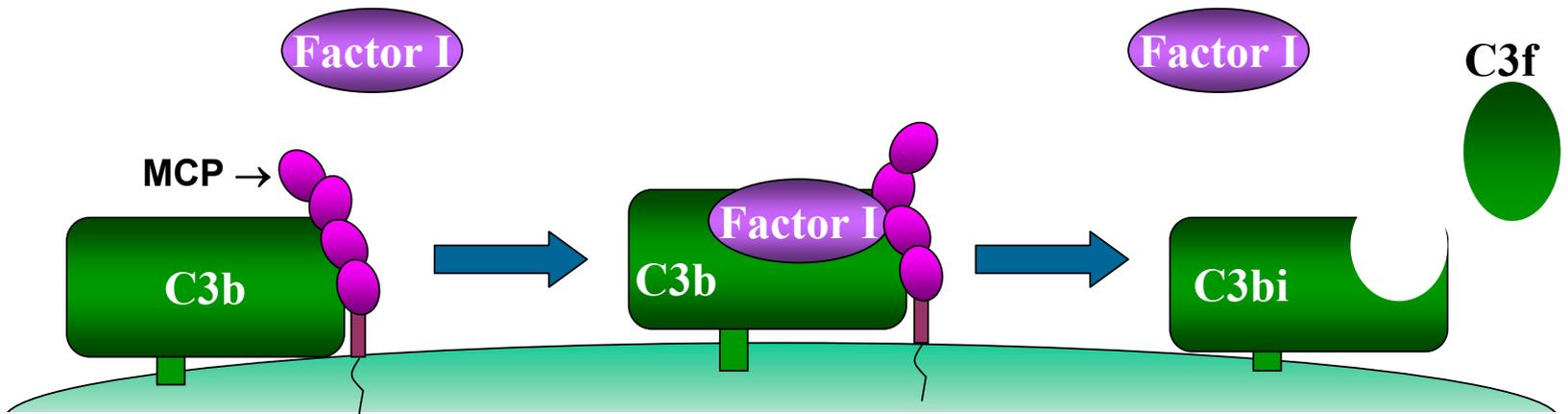


# Organisation génétique et protéique du Facteur I

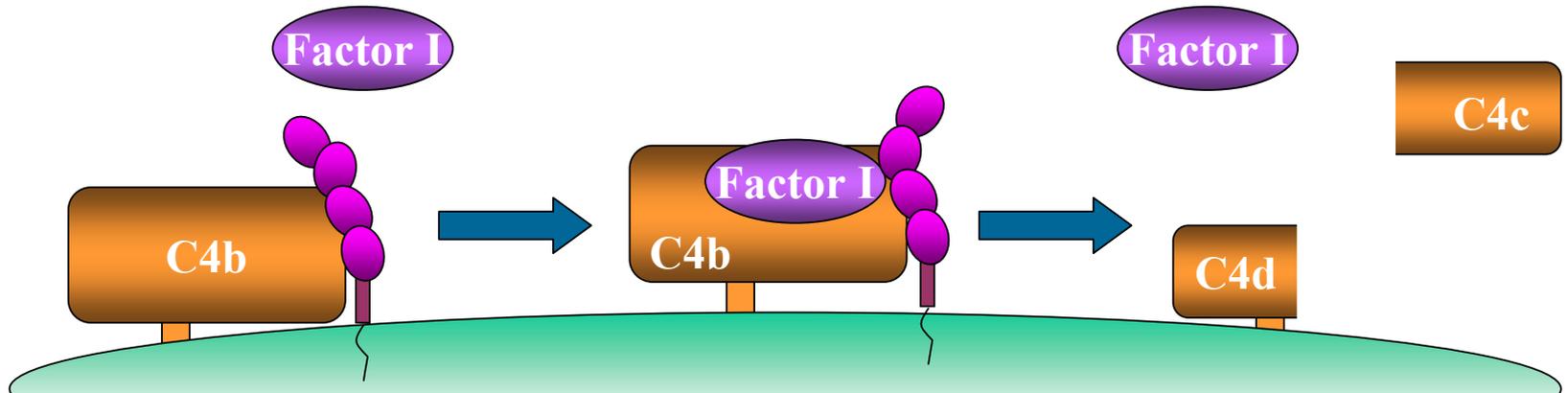


4q25, 63 kb





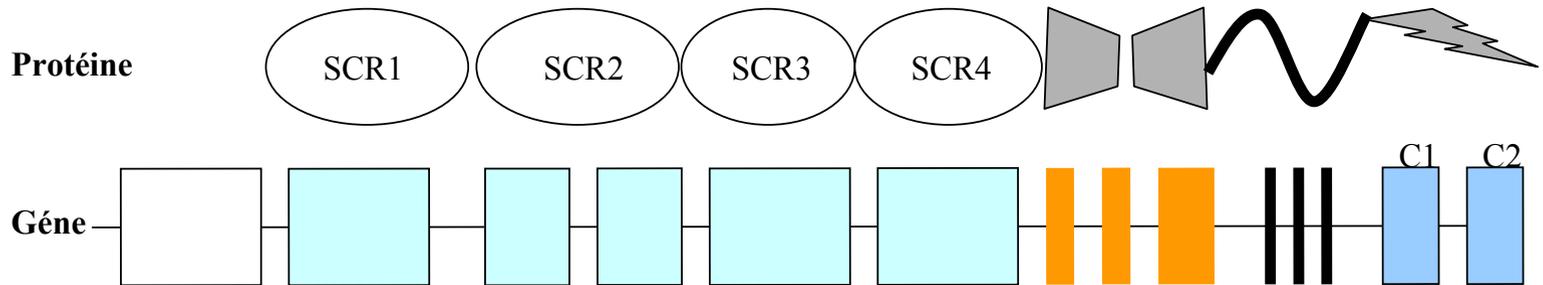
Inactivation de C3b : cofacteurs : MCP (CD46), FH, CR1



Inactivation de C4b : Cofacteurs : MCP (CD46), C4bp, CR1

# Membrane Cofactor Protein, CD46

---



Gène : Locus RCA

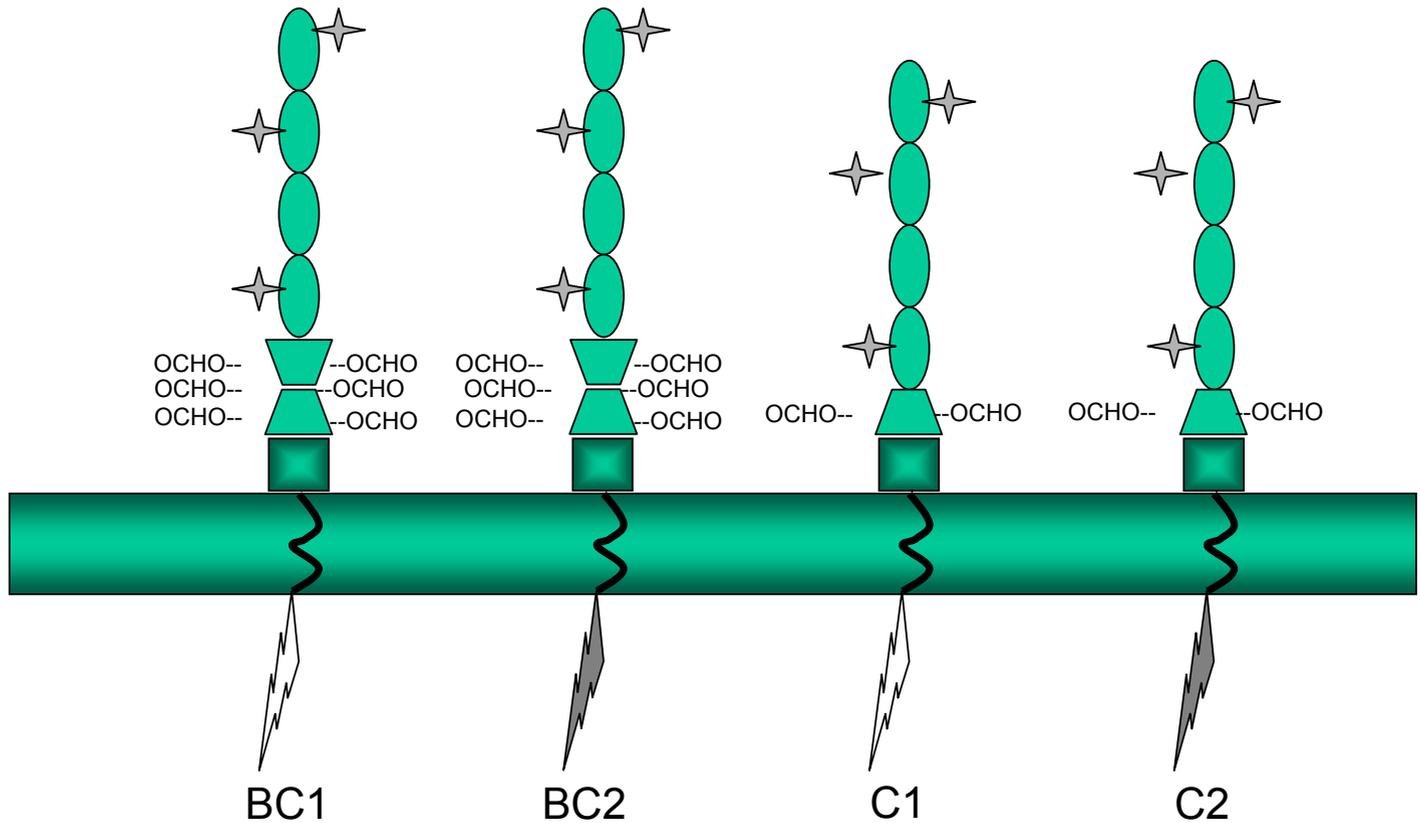
14 exons, 43Kb

Protéine : Poids moléculaire entre 48-68 Kda

Plusieurs isoformes

(épissage alternatif région STP et segment intracytoplasmique)

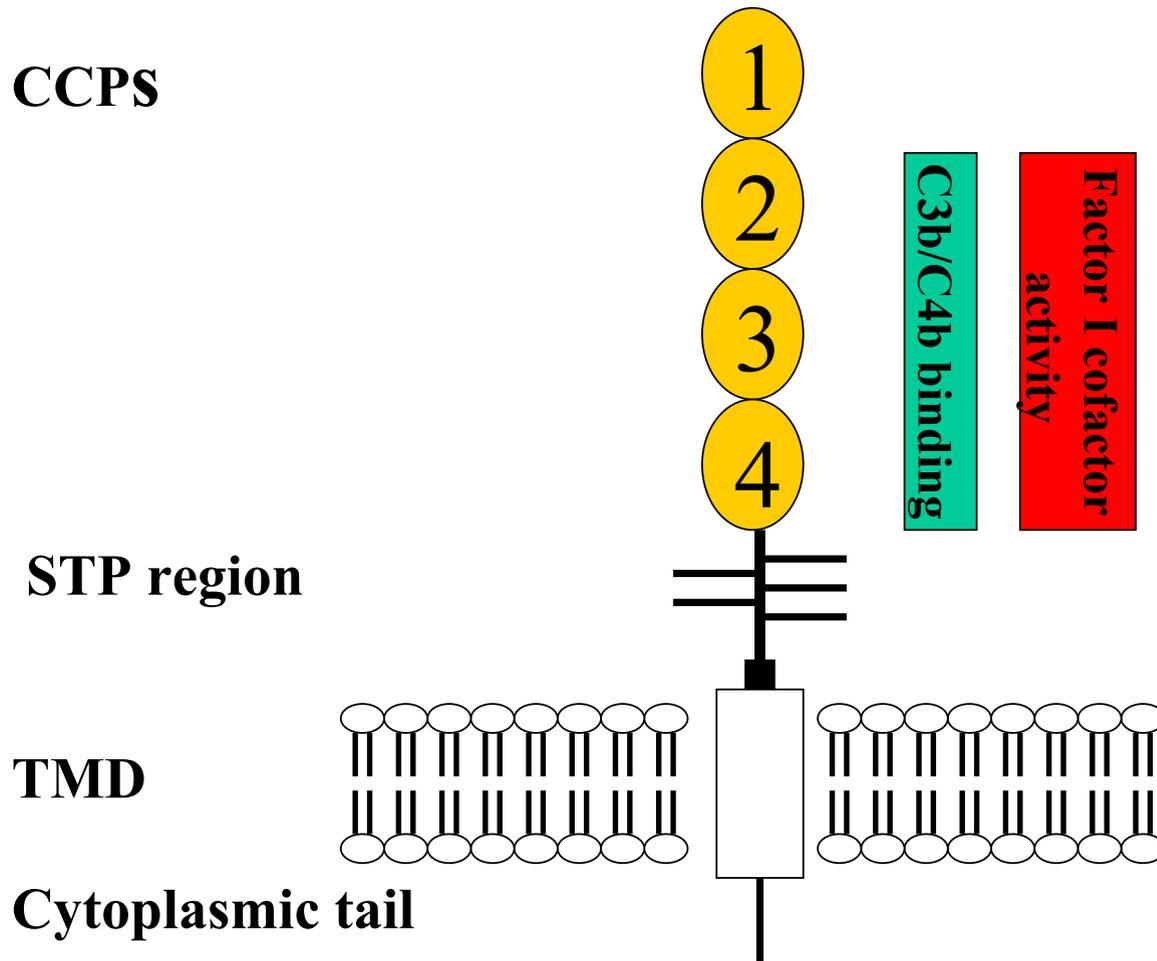
Expression ubiquitaire sauf hématies



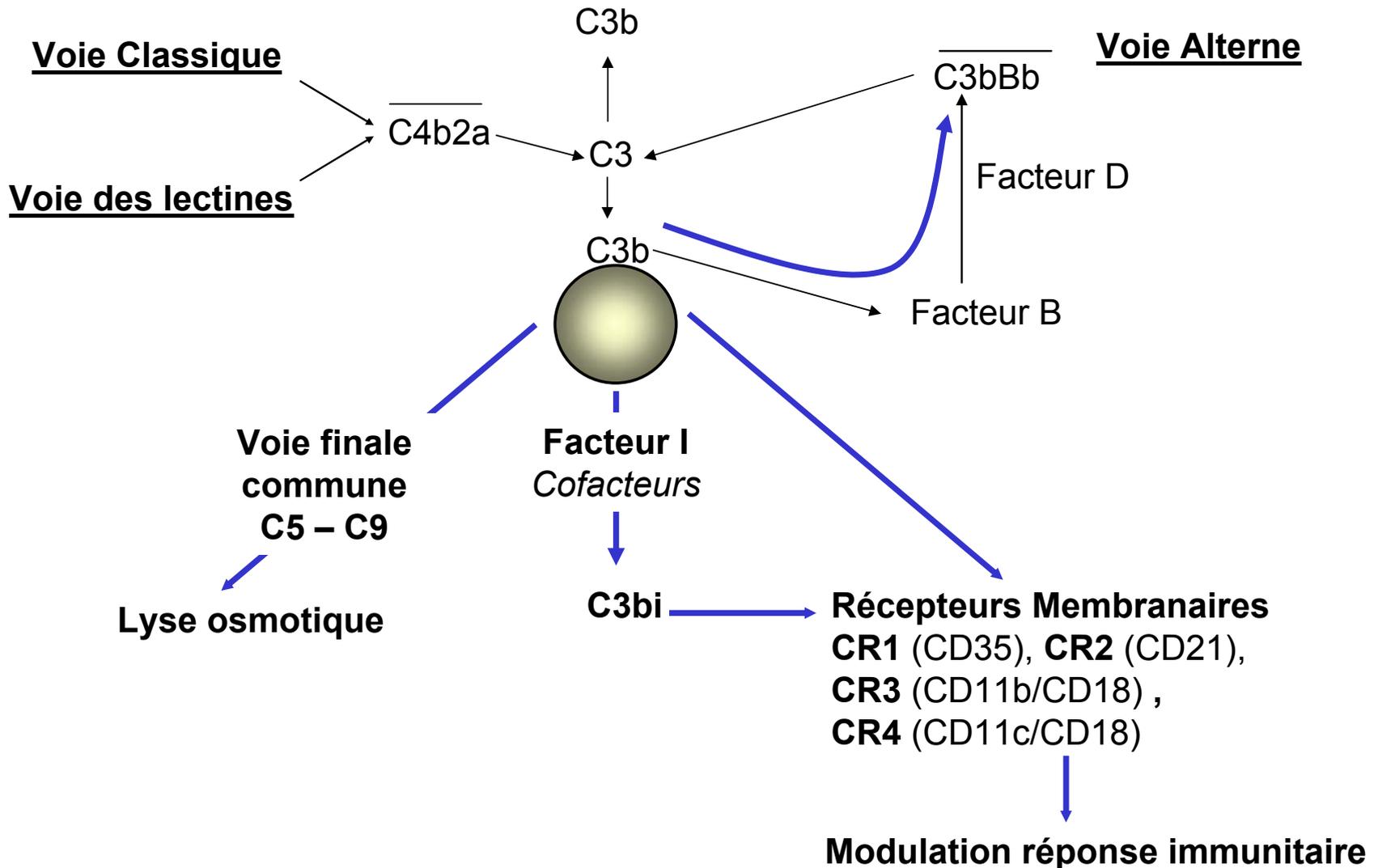
-  SCR
-  STP domaine de type B (VSTSSTTKSPASSAS)
-  Segment juxtamembranaire
-  Domaine intracytoplasmique de type C1 (***RYLQRRKKKGTYLTDETHREVKFTSL***)
-  Domaine intracytoplasmique de type C2 (***RYLQRRKKKGKADGGAEYATYQTKSTTPAEQRG***)
-  Site de N-glycosylation
-  STP domaine de type C (GPRPTYKPPVSNYP)
-  Domaine transmembranaire
-  OCHO- Site de O-glycosylation

# Structure de MCP et régulation du Complément

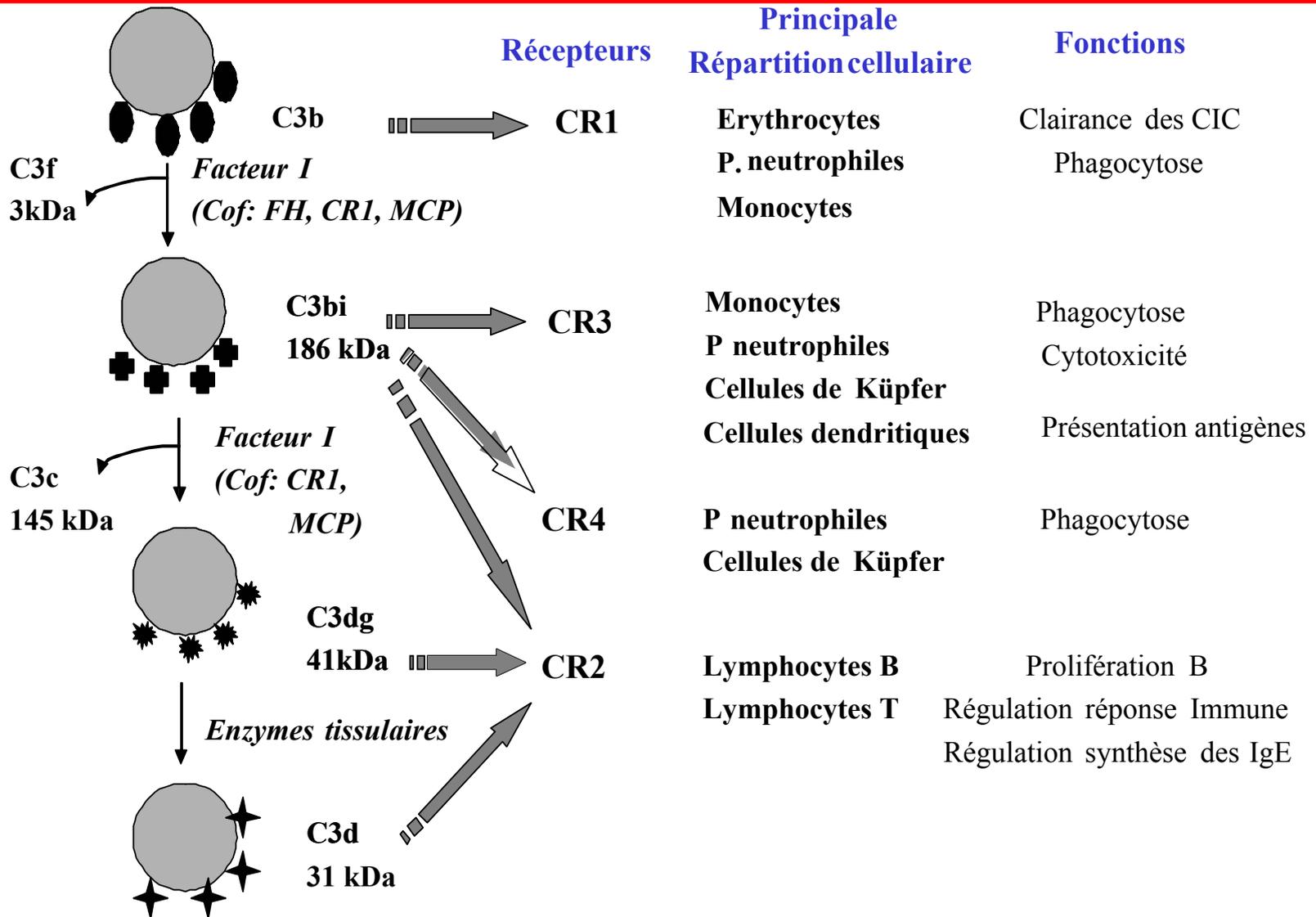
---



# LE SYSTEME DU COMPLEMENT



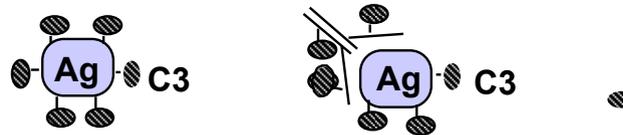
# C3: Interaction avec les récepteurs Membranaires



# Les récepteurs cellulaires pour les fragments de C3

---

Adherence et ingestion par les phagocytes des cibles opsonisées

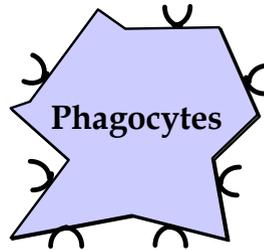


Récepteurs C3

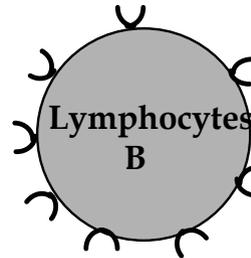
CR3; CD11b/CD18  
CR4; CD11c/CD18

CR2; CD21  
CR1; CD35

CR1; CD35



↓  
Phagocytose  
Inflammation



↓  
Présentation de l'Ag  
Activation B

# Opsonisation et phagocytose

---

## 2 principales opsonines :

C3b (directement sur la cible)

Immunoglobulines (IgG)

C3b (via Ag-Ac)

## Récepteurs

CR (1, 2, 3, 4)

RFc $\gamma$

CR (1, 2, 3, 4)

## Conséquences :

Adhérence (C3b – CR)

Internalisation (IgG-RFc $\gamma$ )

*Systemes synergiques*

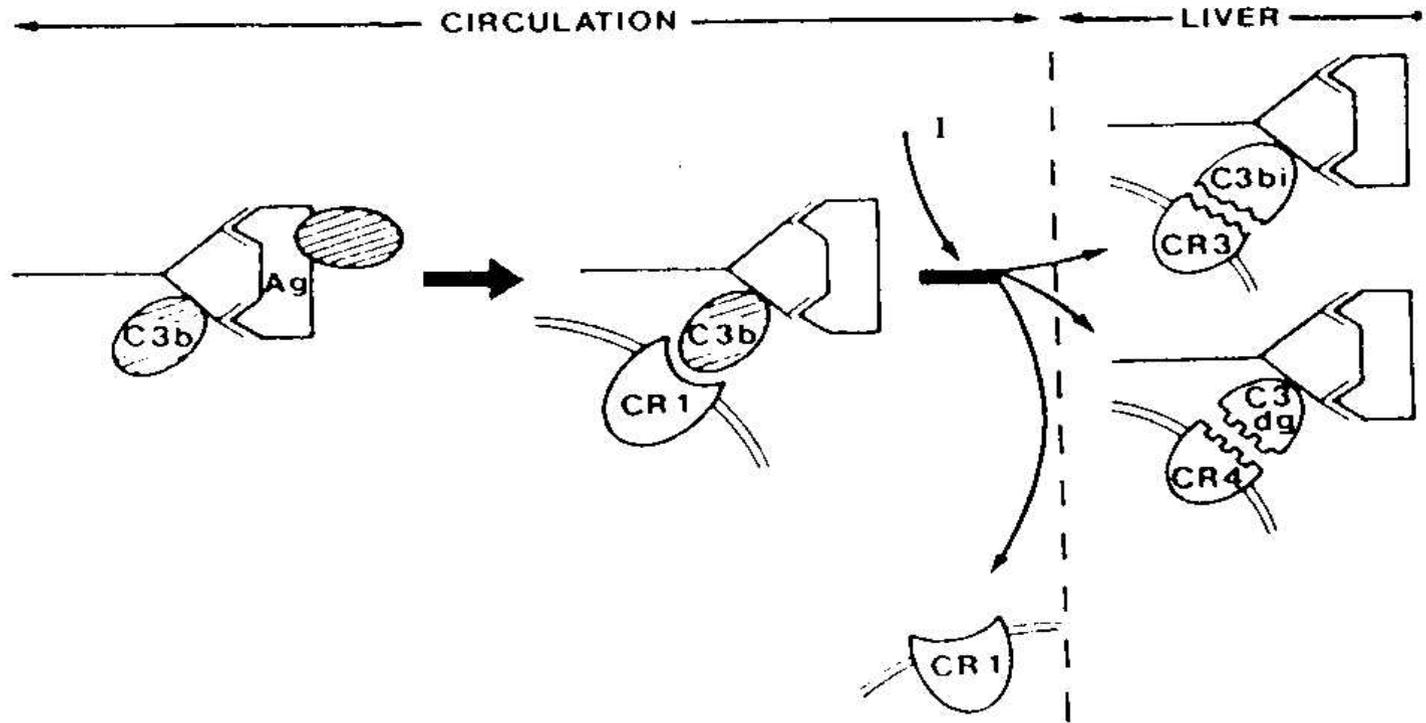
# Rôle du Complément

---

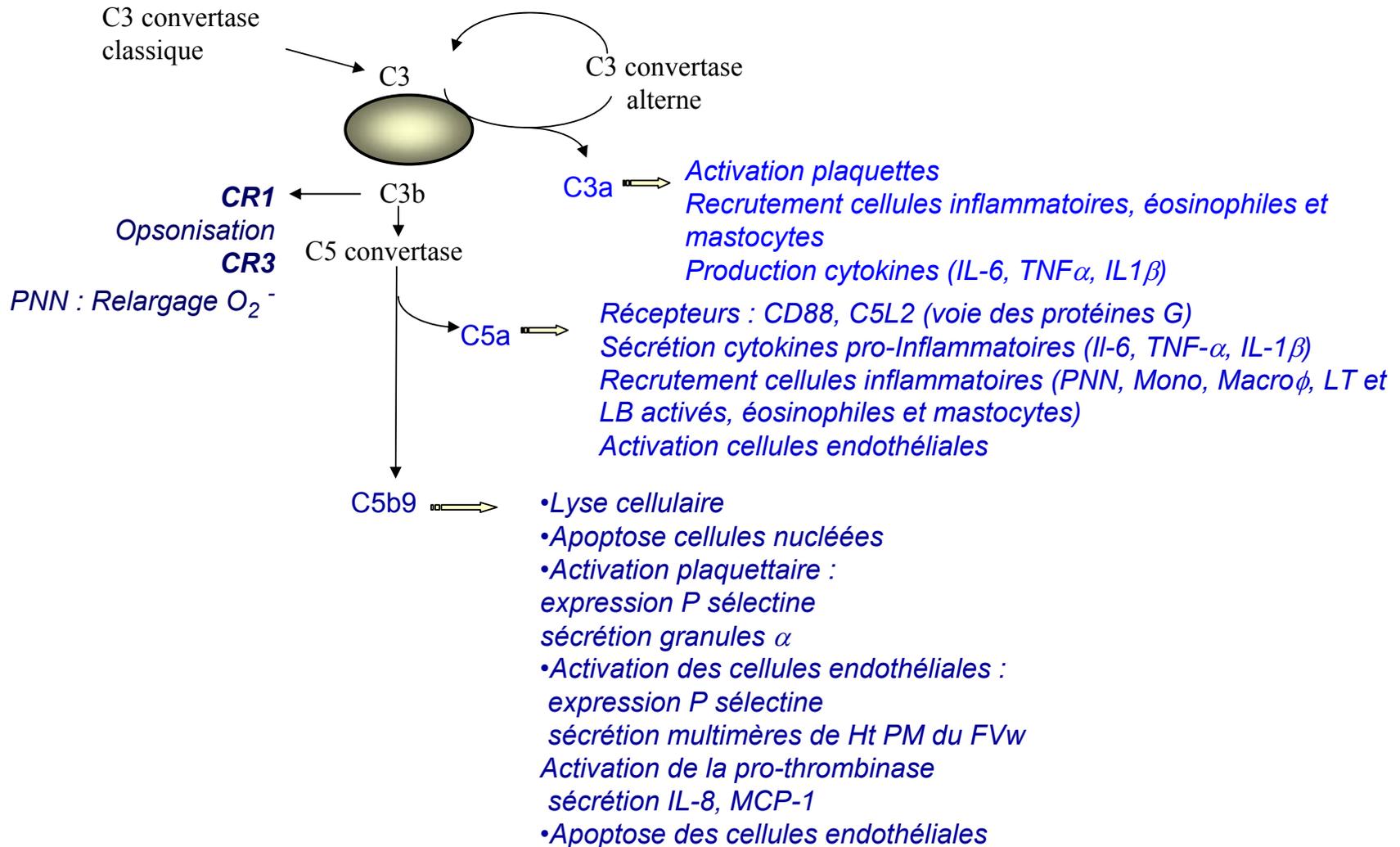
- Mécanismes de défense contre l'infection
  - Lyse des agents infectieux (composants C5 à C9 formant les complexes d'attaque de la membrane: activité cytolytique)
  - Opsonisation
  - Activation cellulaire menant à la réaction inflammatoire: Production de nombreux fragments de clivage au cours des premières étapes de l'activation (anaphylatoxines: C3a et C5a)
- **Transport et élimination des complexes immuns**
  - permet le maintien des complexes Ag-Ac en solution
- Modulation de la réponse immune: Interface entre l'immunité innée et acquise

# Elimination des complexes Ag-Ac

---

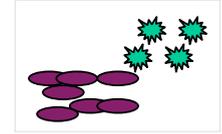


# Complément et Inflammation



# LE SYSTEME DU COMPLEMENT

## Voie Classique

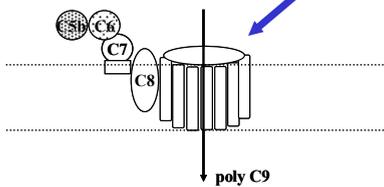


## Voie Alterne

## Voie des lectines



## Voie finale commune C5 – C9



**Lyse osmotique**

## Facteur I *Cofacteurs*

**C3bi**

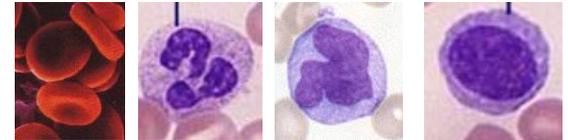
## Récepteurs Membranaires

**CR1 (CD35)**

**CR3 (CD11b/CD18)**

**CR4 (CD11c/CD18)**

**CR2  
(CD21),**

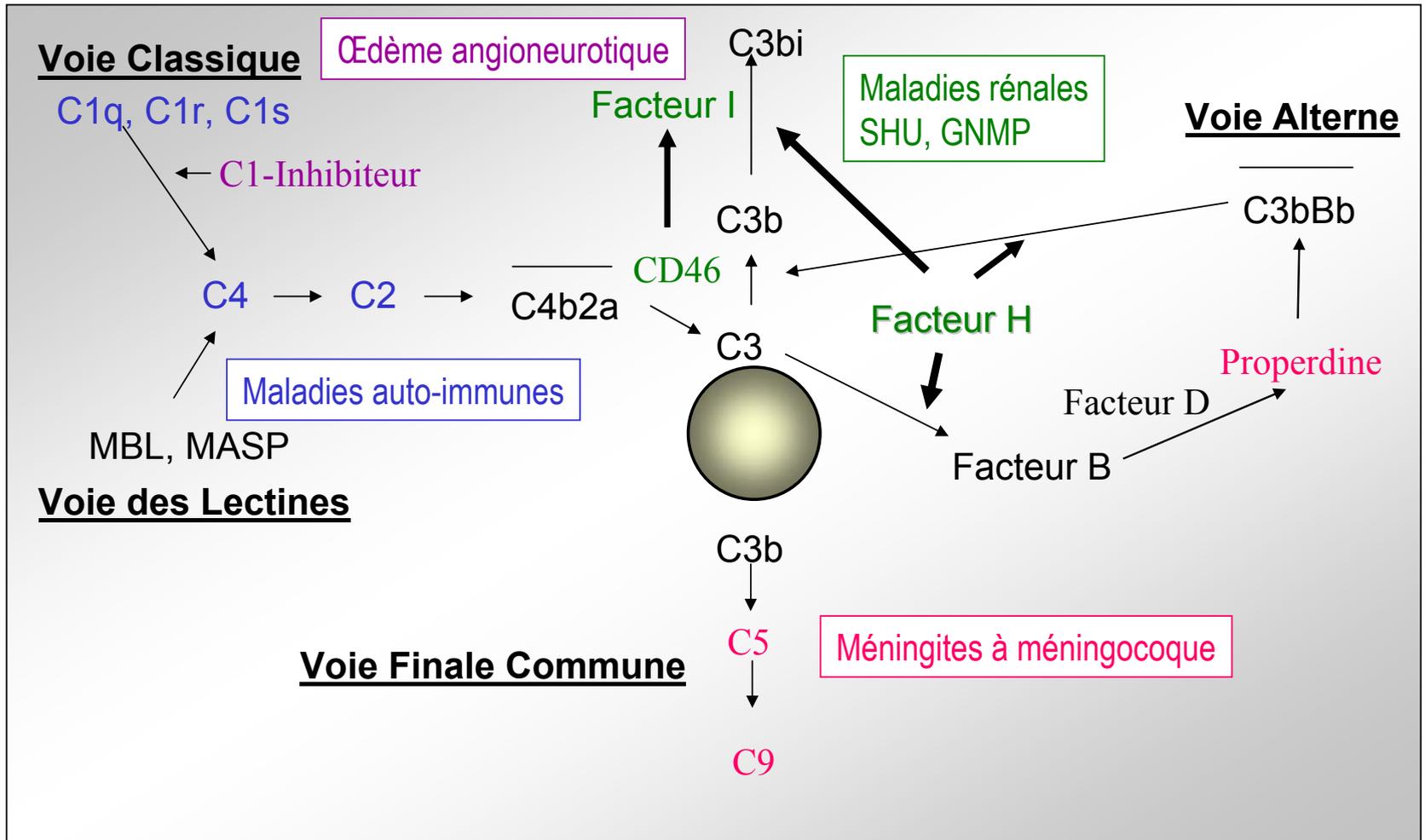


**Elimination des complexes immuns  
Phagocytose  
Modulation réponse immunitaire**



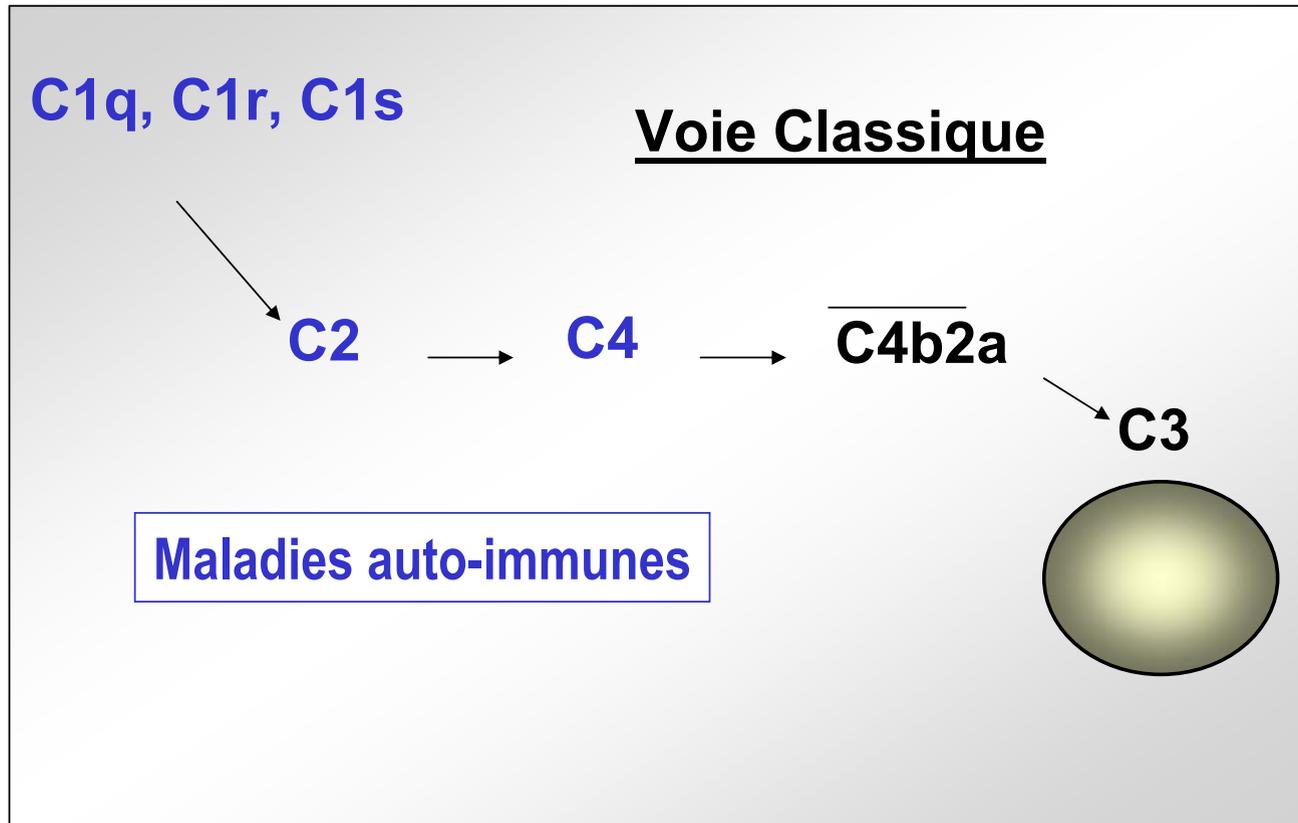
# Rôles du Complément

## Déficits en protéines du Complément et pathologies



# 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**

# Souris knockout C1q

---

- Titres élevés de FAN: 50% des cas indépendamment du contexte génétique
- Glomérulonéphrites à dépôts immuns chez 25% des souris âgées de 8 mois (vs 4% chez les animaux contrôles)
- Corps apoptotiques +++ dans les glomérules atteints

Botto et al, 1998

# Association déficits en complément et LED

---

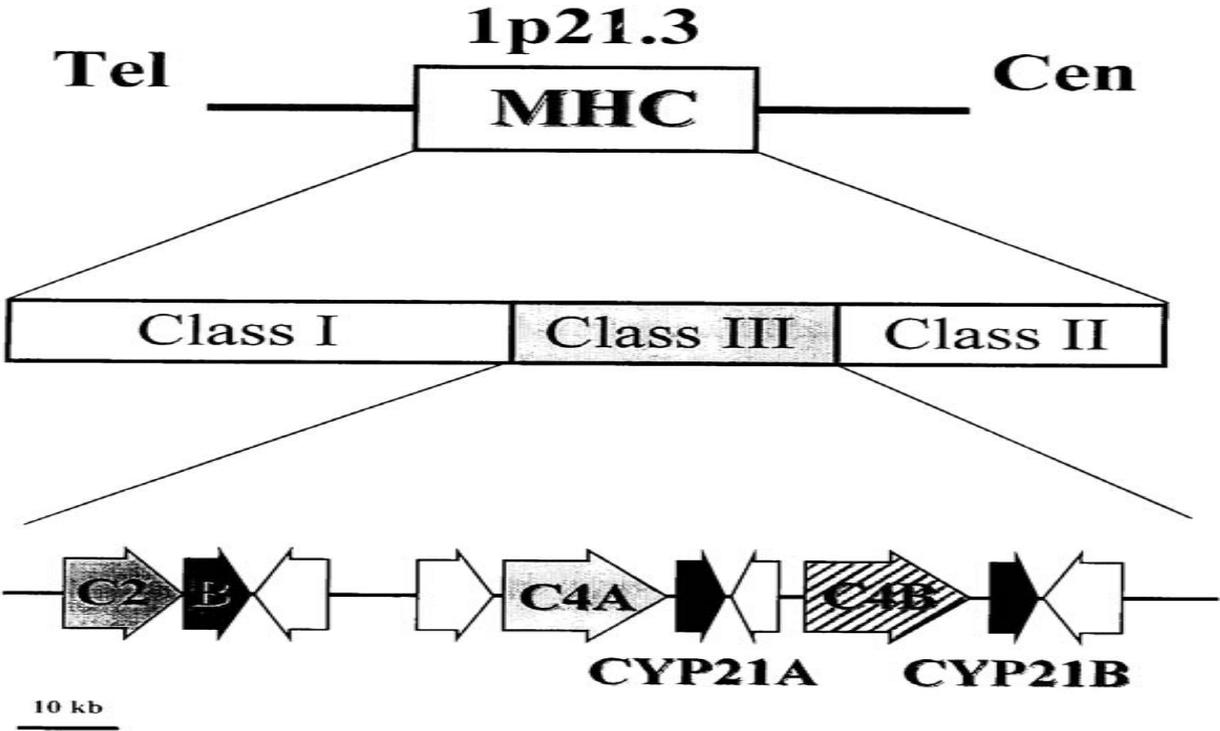
- Protection croissante

$$C1q > C1r > C1s > C4 > C2$$

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

# Map of the Class III Region of the Human MHC

---



# Déficit en MBL (1)

---

- **Diminution des concentrations de MBL sérique en cas de polymorphismes sur le gène :**
  - 3 substitutions nucléotidiques ponctuelles (codons 52, 54 et 57 de MBL2, exon 1) définissant 3 allèles (respectivement D, B et C), l'allèle sans mutation (A) définissant la forme « sauvage ».
  - plusieurs polymorphismes localisés dans le promoteur associés à une variation de production de la protéine
- **retrouvés dans de nombreuses populations avec des fréquences variables selon l'ethnie,**
- **Les études de ces différents marqueurs génétiques dans le LED : un rôle modulateur de la voie des lectines dans la sévérité de ces maladies.**

# Complément et MAI

---

## Ami

- Permet l'élimination des immuns-complexes (bactéries recouvertes d'anticorps) et des cellules apoptotiques
- Inhibe la précipitation
- Elimination des complexes -C3b par le CR1 érythrocytaire ou phagocytose

## Ennemi

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

# Ex : Polyarthrite rhumatoïde induite par ac-antiG6P isomérase (modèle murin)

---

## **Antigène ubiquitaire mais induction d'une synovite et arthrite destructive**

- Arthrite chez souris lymphopéniques, RFcI<sup>-/-</sup>, RFcIIB<sup>-/-</sup>
- Arthrite atténuée chez RFcIII<sup>-/-</sup>
- Pas d'arthrite chez souris RFc $\gamma$  <sup>-/-</sup>
- Pas d'arthrite chez souris C5<sup>-/-</sup>
- Pas d'arthrite chez souris traitées préventivement par un ac anti-C5  
(et effet curateur)

# Polyarthrite rhumatoïde induite par ac-antiG6P isomérase chez les souris KO pour le Complément

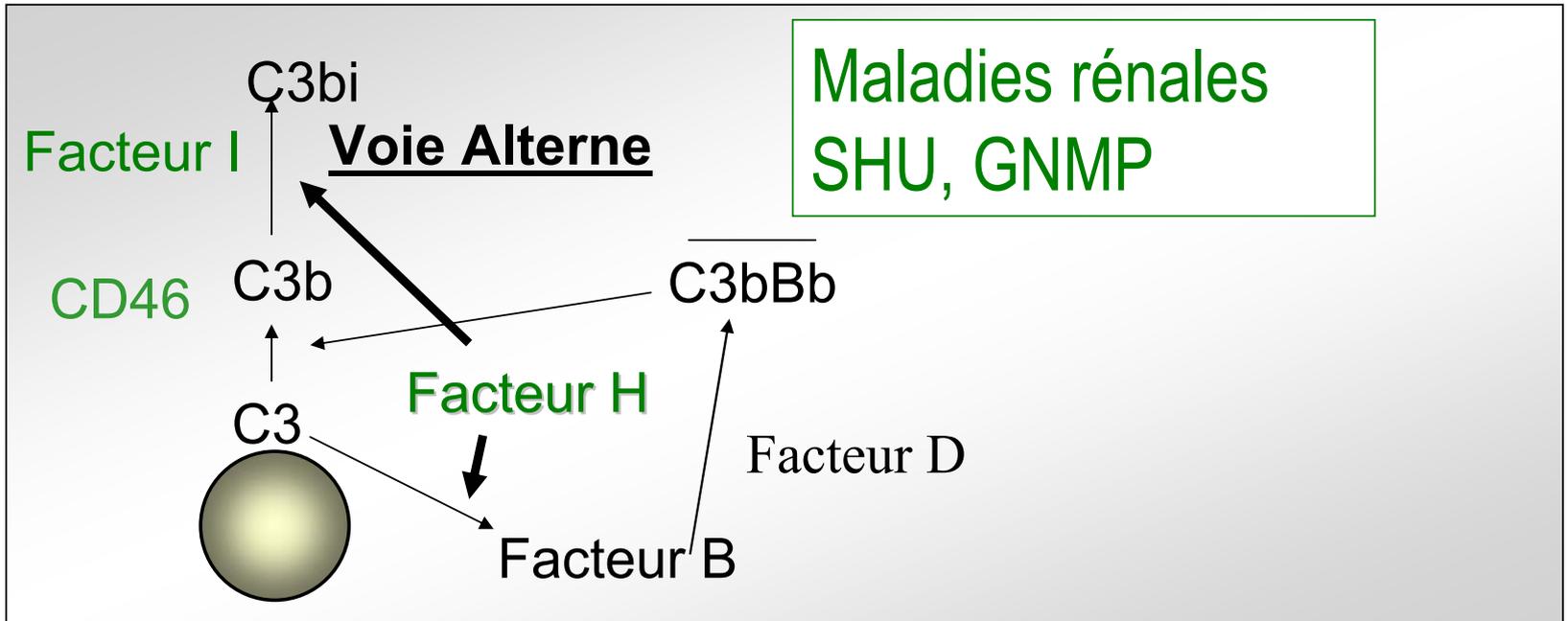
---

Protéine	Nbre de souris atteintes		Score de l'arthrite	
	+/+	-/-	+/+	-/-
C1q	4/4	4/4	++	++
MBL	8/8	8/8	+	+
C4	4/4	4/4	++	++
C3	4/4	2/4	++	+/-
FB	6/6	2/6	++	+/-
C5	4/4	0/4	++	-
C5aR	8/8	0/8	++	-
C6	4/4	4/4	+	+
CR1/2	5/5	5/5	++	++
CR3	5/5	5/5	++	++



Importance du rôle de C5 (++) et de la voie alterne  
Pas d'influence de la voie classique

# Voie Alterne et Pathologies Rénales



# Complément et pathologies rénales

3 grands situations pathologiques :

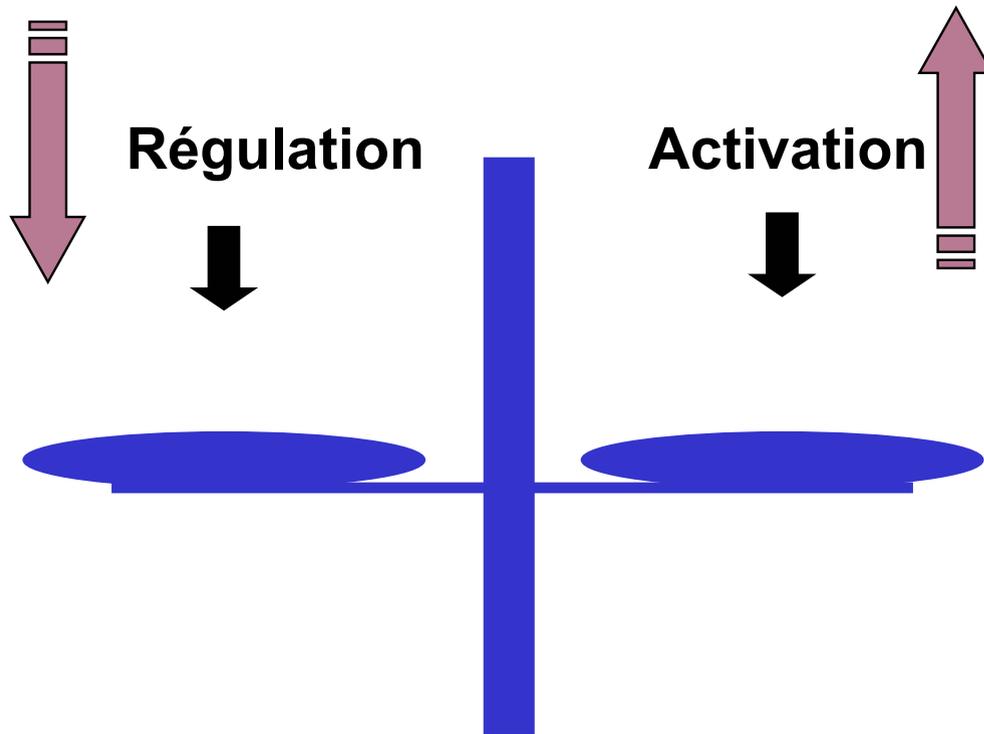
Néphrite lupique : Activation de la **voie classique**

Glomérulonéphrites Membrano prolifératives  
(maladies chroniques)

Syndrome Hémolytique et Urémique atypique  
(maladie aigüe)

Activation  
de la **voie  
alterne**

# Mécanismes physiopathologiques : dérégulation de la voie alterne du complément



# Etiologies du SHUa

- **1/ Déficiences quantitatives et mutations « perte de fonction »:**

**Gènes des protéines de régulation de la voie alterne du Complément :** Facteur H, Facteur I, CD46 (Membrane Cofactor Protein)

- **2/ Mutations « gain de fonction » :**

**Gènes des composants de la C3 convertase alterne :** Facteur B, C3

- **3/ Implication de polymorphismes génétiques**

**Polymorphismes dans le RCA :** FH, CD46, nombre d'allèles CFHR

- **4/ A part ? :**

**formes acquises :**

- auto-anticorps anti-facteur H et SHUa

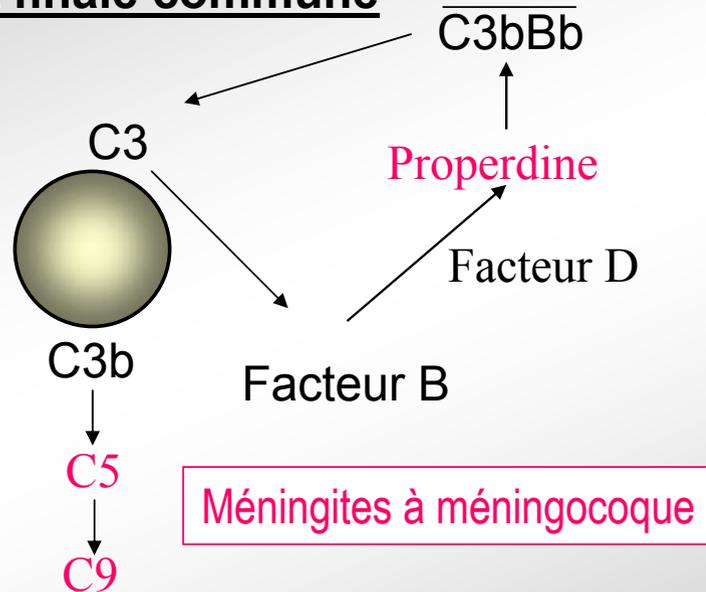
- auto-anticorps anti-C3 convertase alterne (C3 Nef) et GNMP

# Rôles du Complément

---

- **Mécanismes de défense contre l'infection**
  - Lyse des agents infectieux (composants C5 à C9 formant les complexes d'attaque de la membrane: activité cytolytique)
  - Opsonisation
  - Activation cellulaire menant à la réaction inflammatoire: Production de nombreux fragments de clivage au cours des premières étapes de l'activation (anaphylatoxines: C3a et C5a)
- Transport et élimination des complexes immuns
  - permet le maintien des complexes Ag-Ac en solution
- Modulation de la réponse immune: Interface entre l'immunité innée et acquise

## Voies Alterne et finale commune



Recherche d'un déficit indispensable quand :

- ▶ méningocoque de séro groupe rare.
- ▶ Age de survenue > 5 ans.
- ▶ Antécédents personnels ou familiaux de méningites
- ▶ Méningite fulminante.

## Déficit en MBL (2)

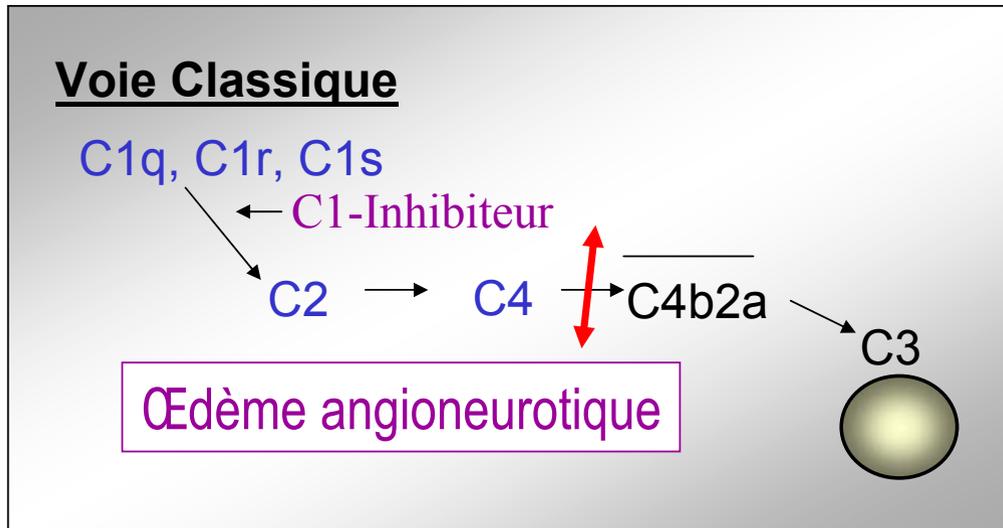
### Susceptibilité accrue aux infections

---

- Variants de MBL : plus fréquemment retrouvés chez les **sujets immunodéprimés** (neutropéniques, post-chimiothérapie), présentant des **infections bactériennes**.
- Prédisposition aux **infections à méningocoques**.
- Implication dans la **susceptibilité et la progression** des infections virales par
  - le VIH,
  - les virus des hépatites chroniques
  - plus récemment le coronavirus du SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome).

# Les angio-oedèmes secondaires à un déficit en C1 inhibiteur: oedème angio-neurotique

---



- Oedèmes localisés itératifs de la peau ou des muqueuses laryngées et intestinales.
- Gravité de son pronostic spontané
- Déficit héréditaire (Transmission autosomique dominante; formes de novo)
- ou acquis (contexte lymphoprolifératif fréquent)

# Increased vascular permeability in C1 inhibitor -deficient mice mediated by the bradykinin type 2 receptor.

*Eun D. Han et al J. Clin. Invest. 109, 1057-1063 (2002)*

---

## Souris invalidée pour le gène du C1 inhibiteur:

- augmentation de la perméabilité vasculaire révélée par perfusion de bleu evans
- Normalisation après traitement par C1 inhibiteur, DX88 (kallikrein inhibiteur) et par le récepteur antagoniste à la bradykinine de type 2
- Augmentation après traitement par Captopril
- C1 inh-/- et Bk2R -/-: régression de la perméabilité vasculaire

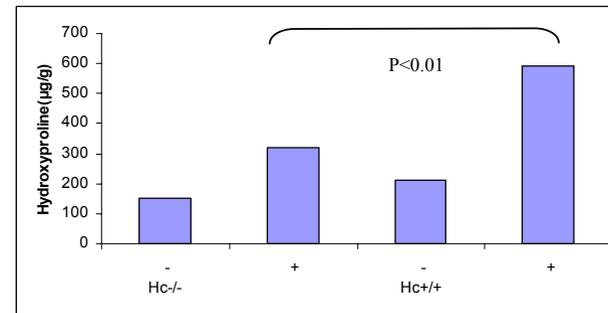
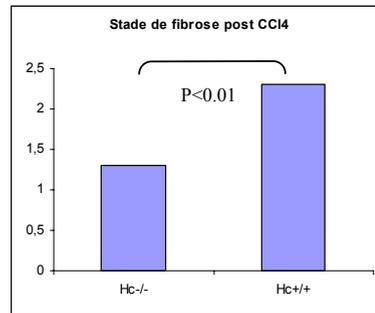
*Les oedèmes sont médiés par la bradykinine via le récepteur de type 2*

# C5 et fibrose

---

**Modèle** : Fibrose hépatique induite (CCl<sub>4</sub>) chez souris et étude transmission de marqueur génétique selon susceptibilité à développer une fibrose : **Localisation locus contenant gène codant pour C5 (Hc)**

• Souris Hc<sup>-/-</sup> :



• Blocage C5R1 : atténuation fibrose

• Etude chez l'homme (fibrose post HCV): association d'un haplotype génétique et dosage antigénique de C5 (augmenté) avec stade histologique de fibrose  
*Hillebrandt, nature genetics, 2005, 37(8)*

# Le système du Complément : cible pour de nouvelles immunothérapies

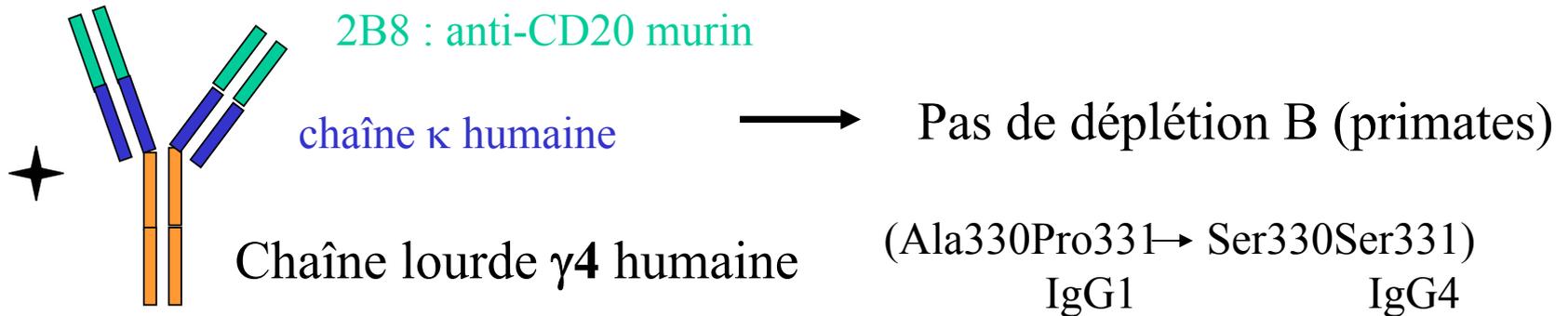
---

## Inhibition de C5 : Nouveau traitement de l'HPN :

- Pexelizumab : anticorps anti-C5 humanisé simple chaîne
  - [N Engl J Med.](#) 2004 Feb 5;350(6):552-9
- Aussi testé en
  - Chirurgie cardiaque : Essai Phase II
    - (Chen, J Card Surgery, 2005)

# Mécanisme d'action Complément-dépendante de l'anticorps thérapeutique anti-CD20 (Rituximab®)

---

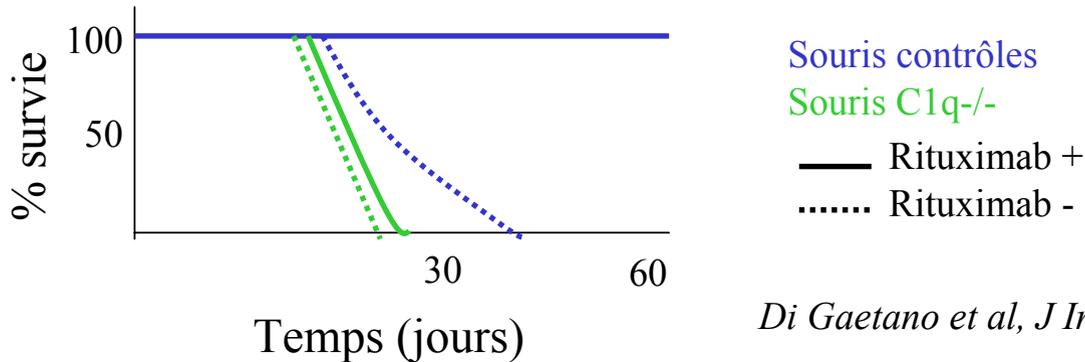


★ Syndrome de consommation majeure lors de l'induction du traitement dans les lymphomes et LLC

Pré-injection :	2 H post injection :	
CH50 : 100%	0%	(70-130)
C3 : 841 mg/L	600	(660-1250)
C4 : 189 mg/L	<13	(93-380)
Facteur B : ND	110	(90-320)

## ★ Rituximab et C1q , Souris C1q<sup>-/-</sup> :

Injection IV cellules EL4-CD20<sup>+</sup> et à J1 injection IP de rituximab



*Di Gaetano et al, J Immunol, 2003, 171*

## Induction de l'opsonisation des cellules CD20<sup>+</sup>:

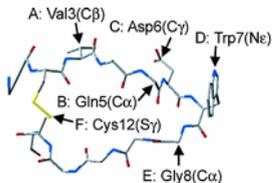
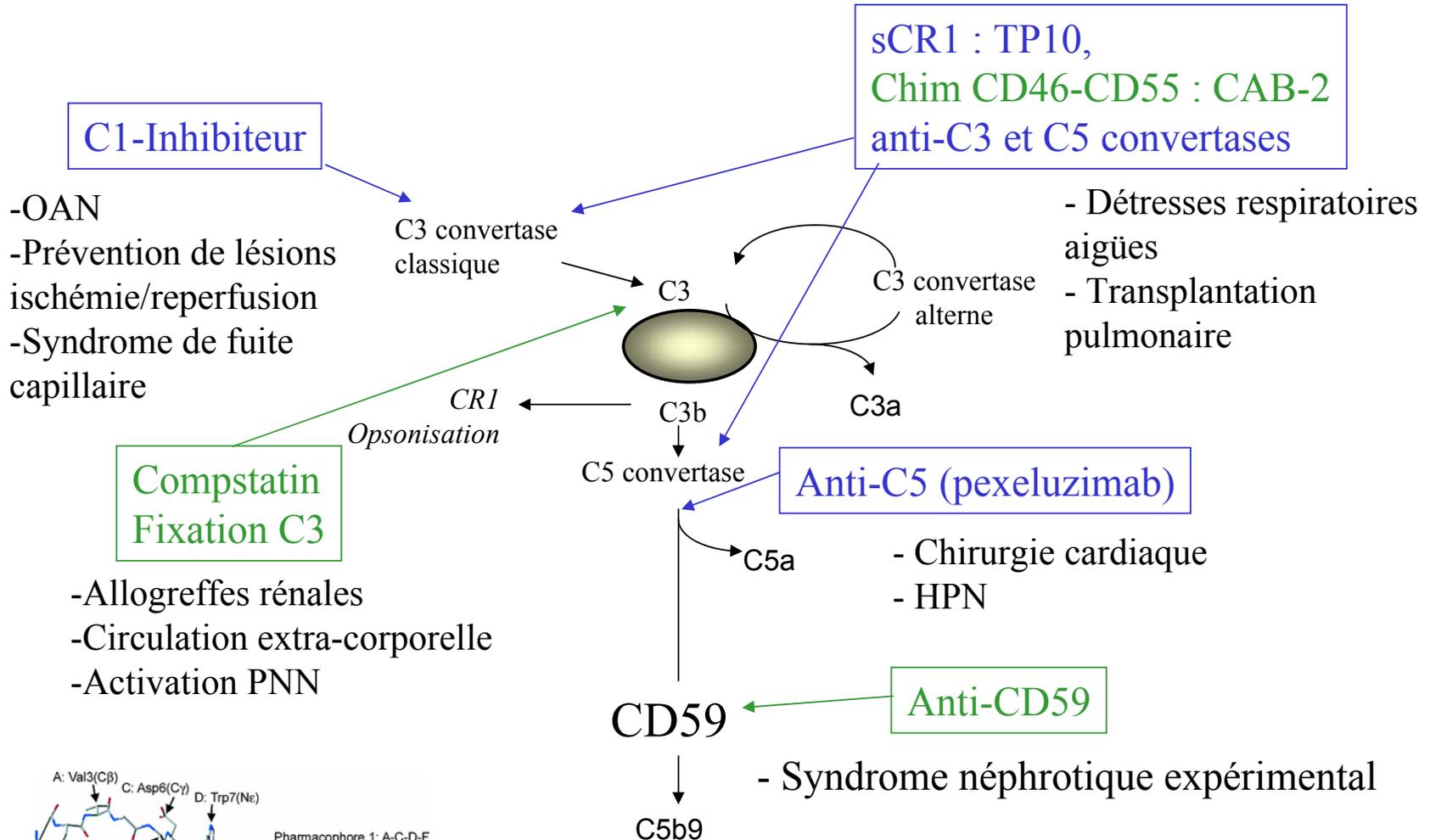
- Fixation covalente de 500.000 molécules de C3bi par cellules opsonisation dépendante de la richesse en protéines du Complément du sérum C3bi : co-localisation avec les molécules de Rituximab

*(Kennedy, Blood, 2003)*

- Augmentation d'expression par G-CSF de CD11b (CR3 : récepteur de C3bi): augmentation de l'ADCC induite par le rituximab *(Czuczman, Blood, 2002)*

Coopération C3bi et RFc $\gamma$  pour phagocytose

# Complément : cible de nouvelles thérapeutiques



Pharmacophore 1: A-C-D-F  
 Pharmacophore 2: A-E-F  
 Pharmacophore 3: A-B-E-F