

Module: Immunologie

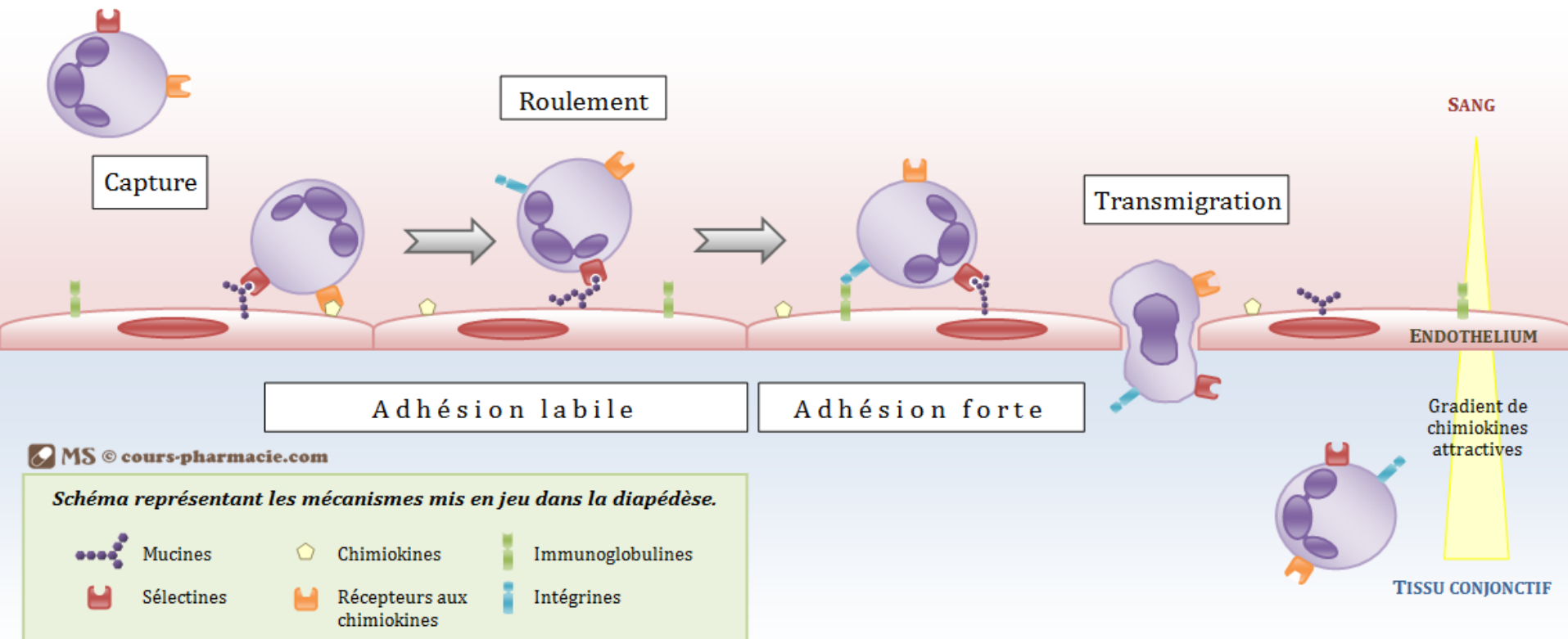
Warmth

Réponse Immunitaire Innée Diapédese et Complement

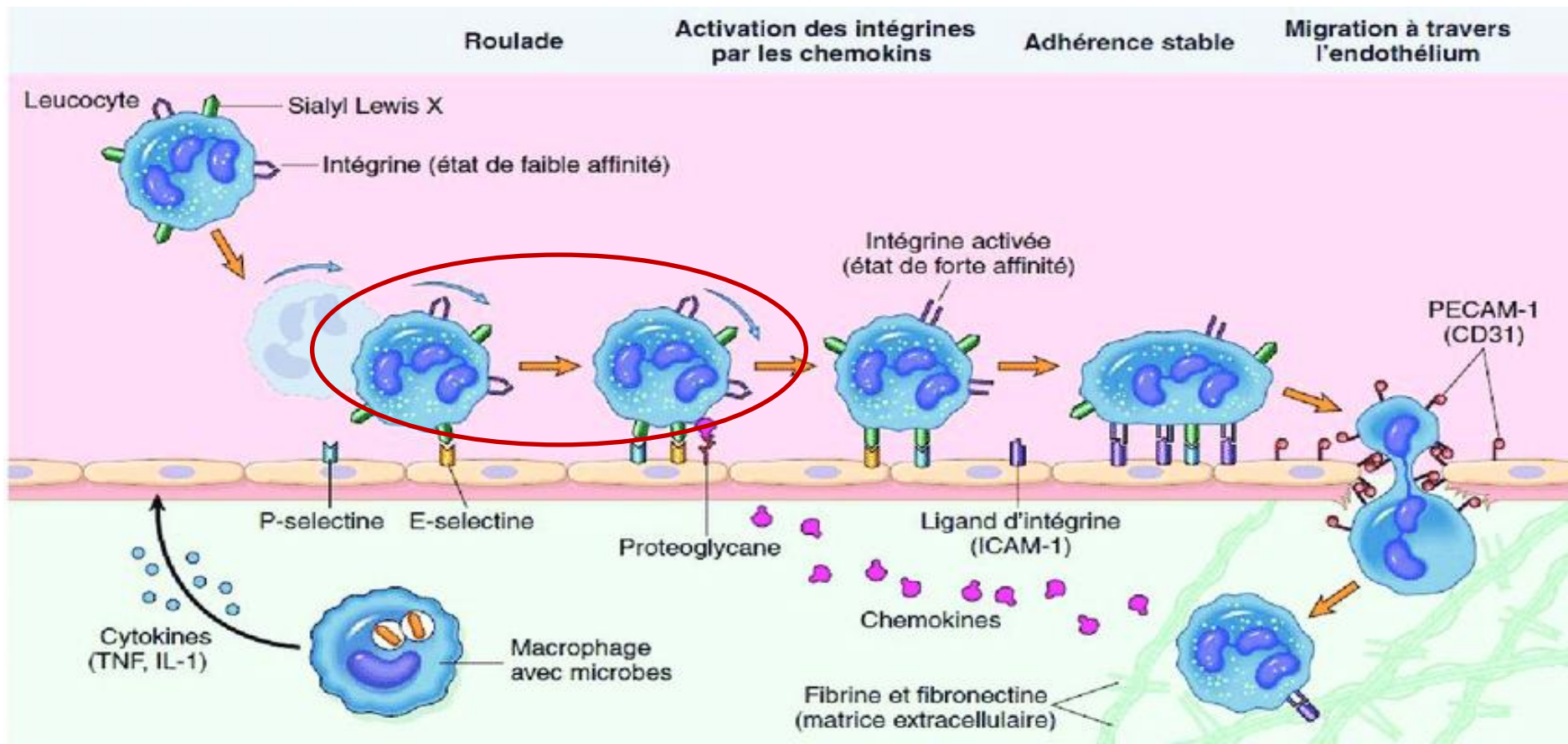
Harmful things
enter the body

La diapédèse

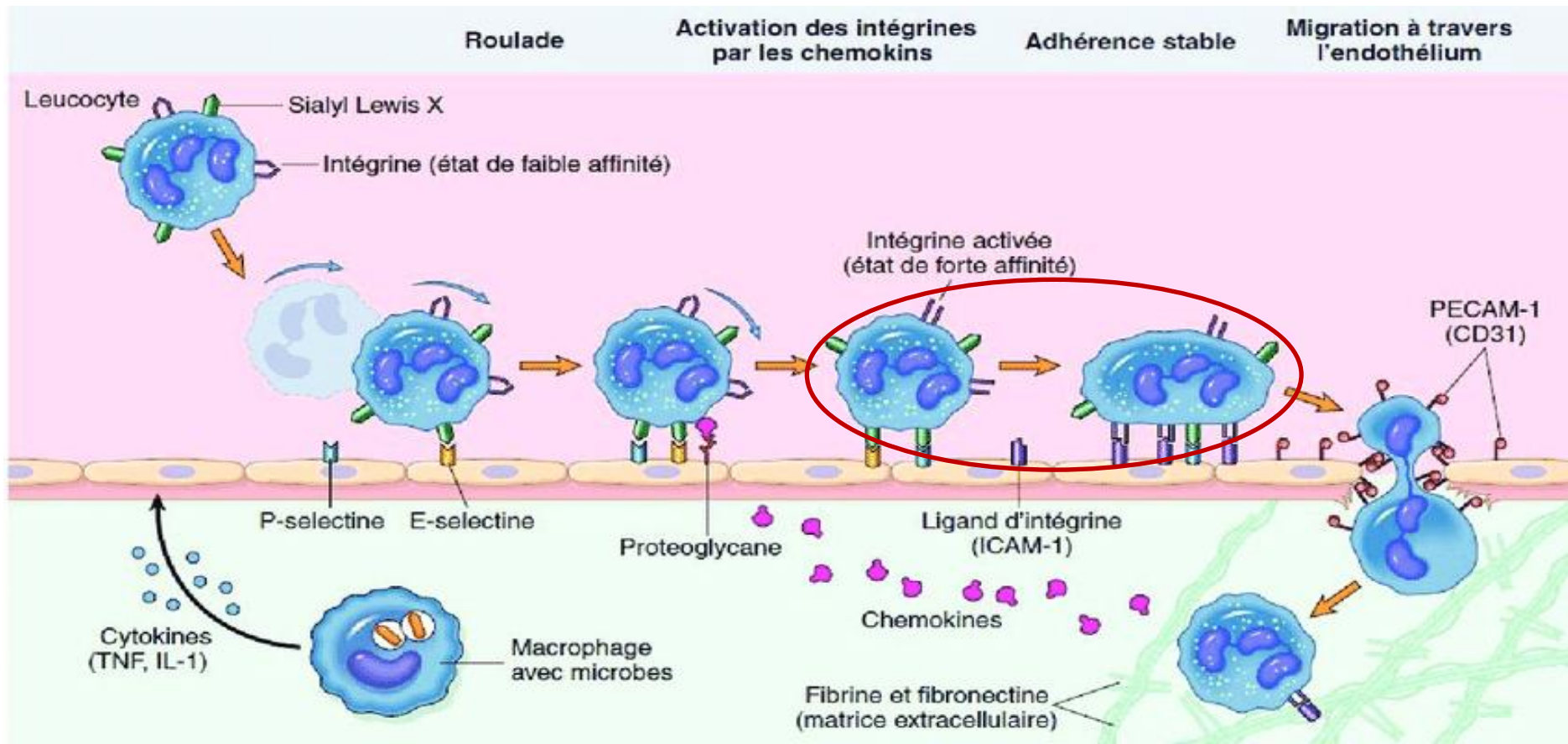
La diapédèse est le mécanisme par lequel les leucocytes du torrent circulatoire s'insinuent entre les cellules endothéliales en réponse à des signaux inflammatoires. Cette transmigration implique une série d'événements faisant intervenir différents acteurs



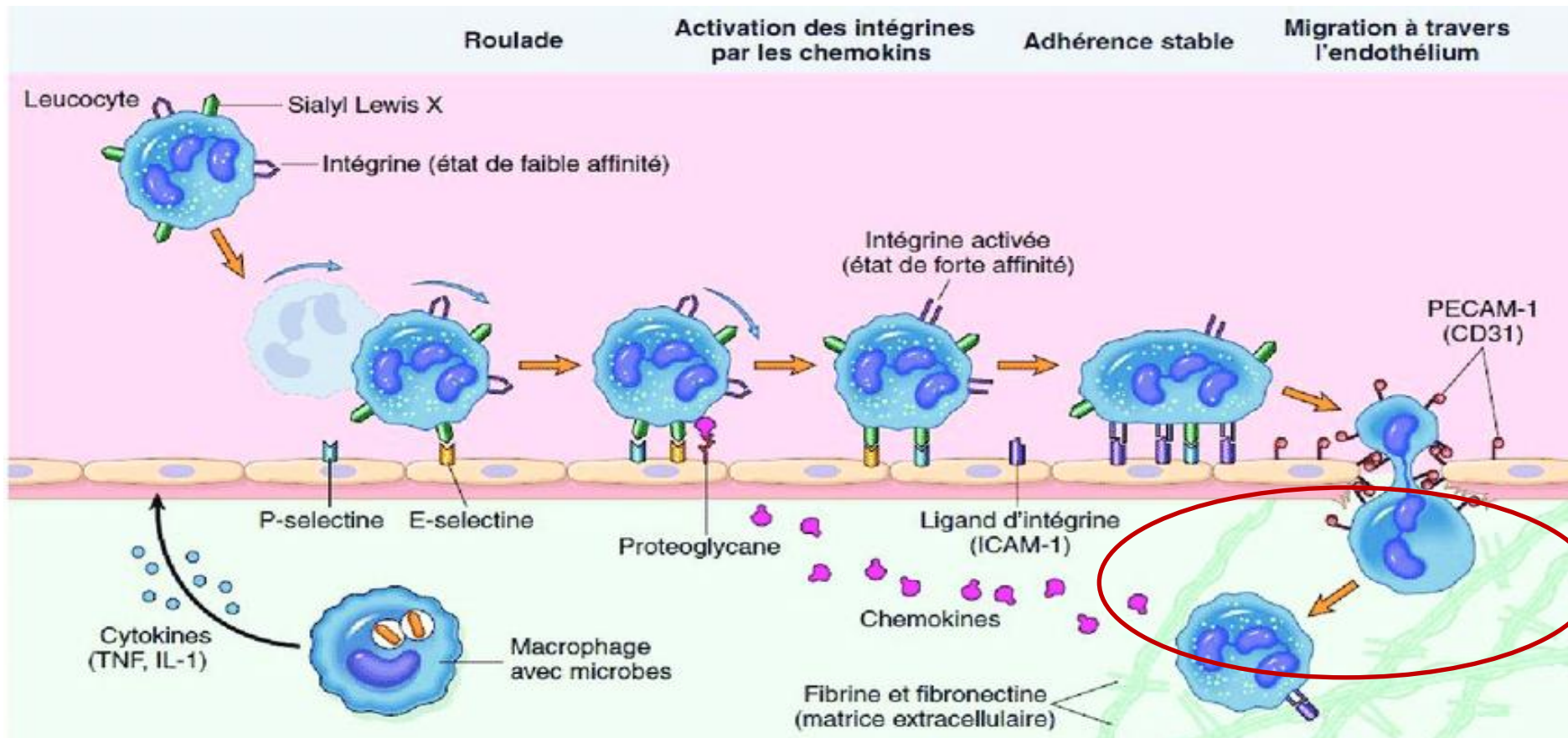
La première étape implique la fixation réversible des leucocytes à l'endothélium par des interactions entre les selectines de l'endothélium et leur ligand présent sur les leucocytes. Cette interaction ne permet pas un ancrage stable du leucocyte qui va simplement rouler à la surface de l'endothélium (phénomène de "Rolling").



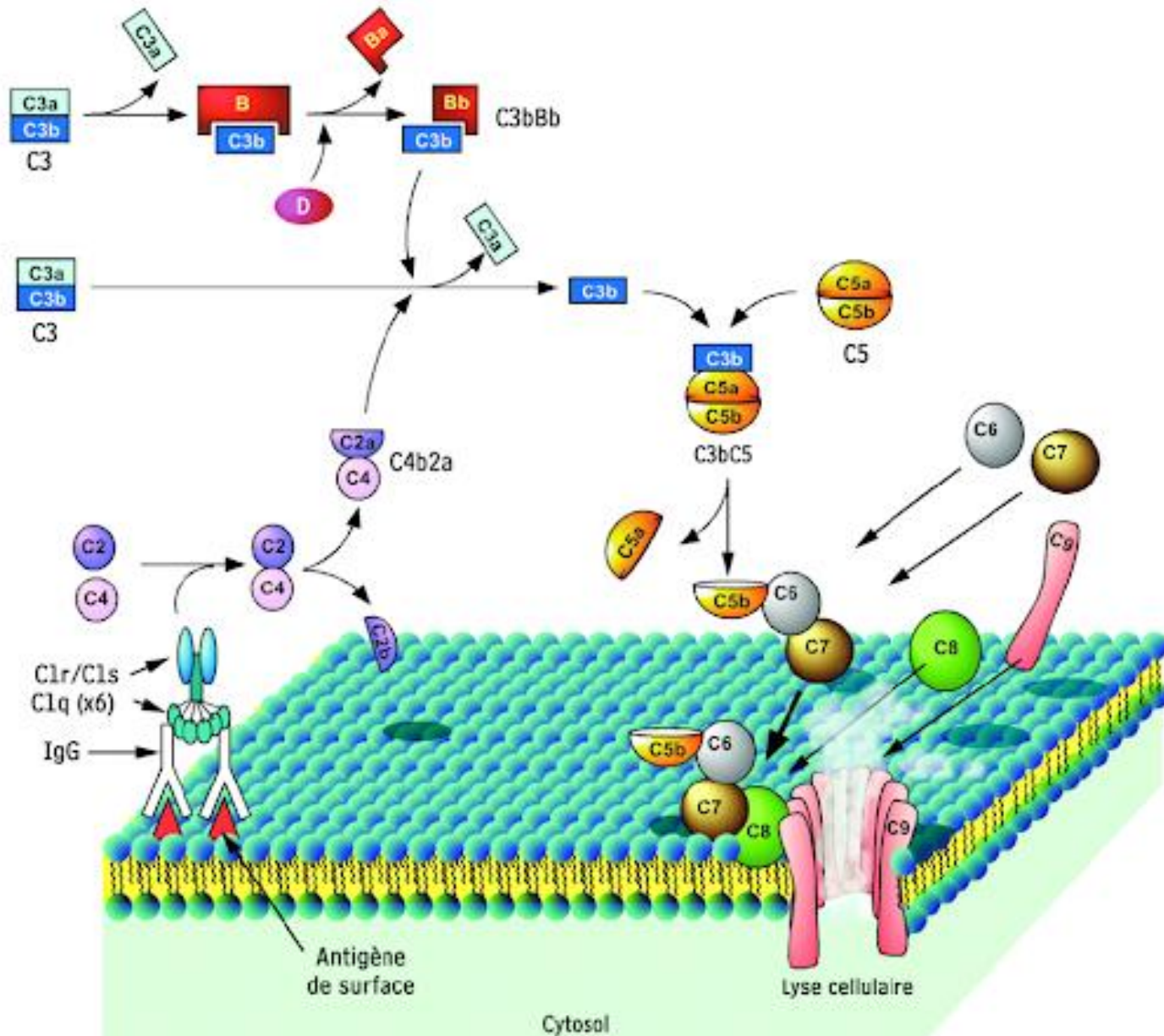
La fixation stable nécessite des interactions plus fortes qui mettent en jeu le couple ICAM-1 sur l'endothélium et son ligand LFA1 sur le leucocyte (phénomène de "Flattening"). L'interaction de ces deux molécules bloque le leucocyte et permet sa migration à travers l'endothélium



La migration du leucocyte dans le tissu conjonctif dépend du gradient de concentration en chimiokines sécrétées par les cellules phagocytaires et endothéliales présentes sur le site de l'infection



Le Complément



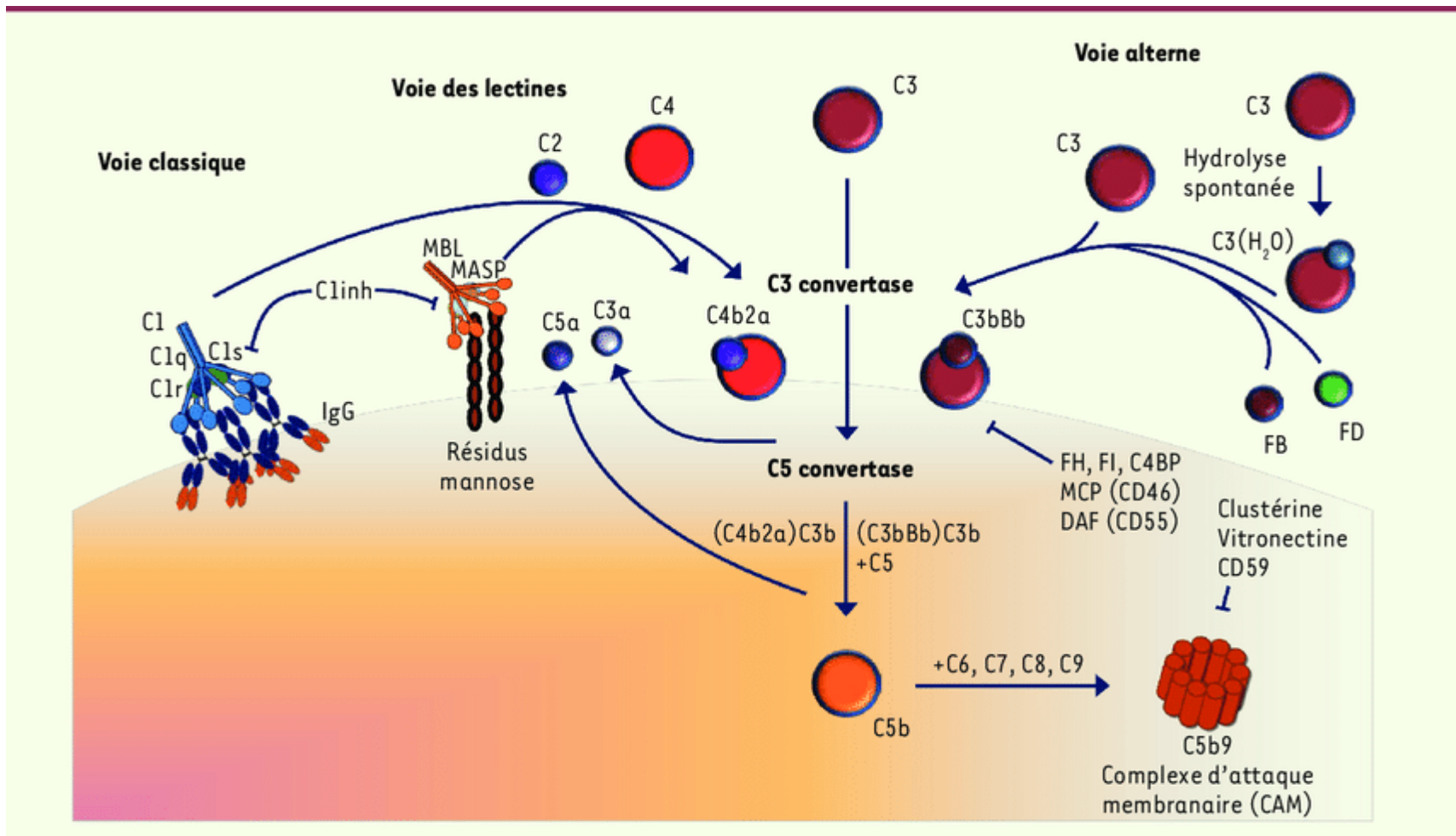
Introduction

La notion de complément, appelé également système complémentaire, c'est un ensemble de protéines inactivés présente dans le plasma sanguin et dans les tissus, elles sont **activées séquentiellement par la présence d'un pathogène.**

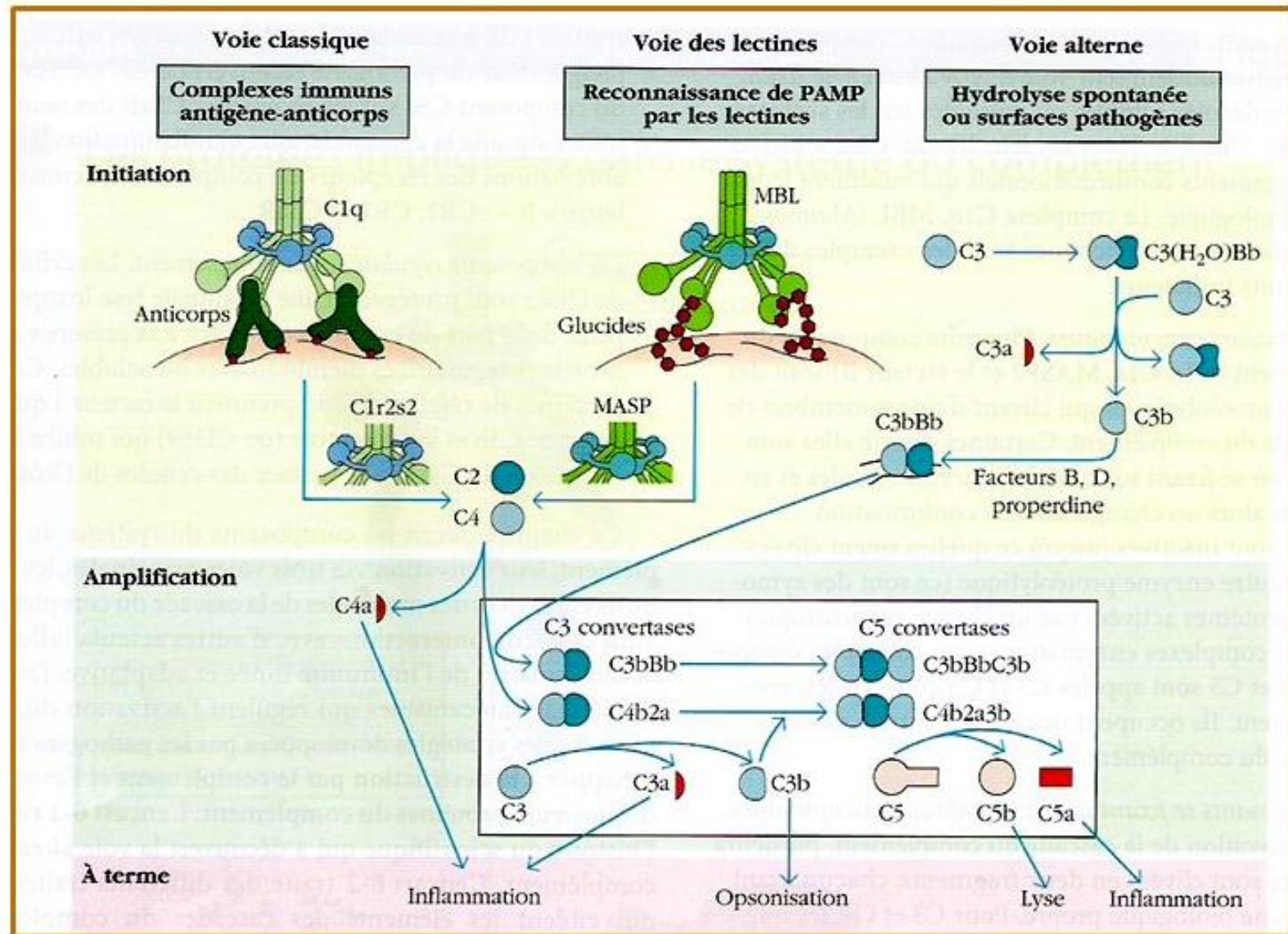
Il s'agit d'un ensemble biologique complexe regroupant plus d'une **quarantaine de protéine** et qui intervient dans la **défense non spécifique** contre les **agents infectieux.**

Le système du complément est activé suite à l'interaction en cascade de protéines plasmatique via une série de réaction enzymatique

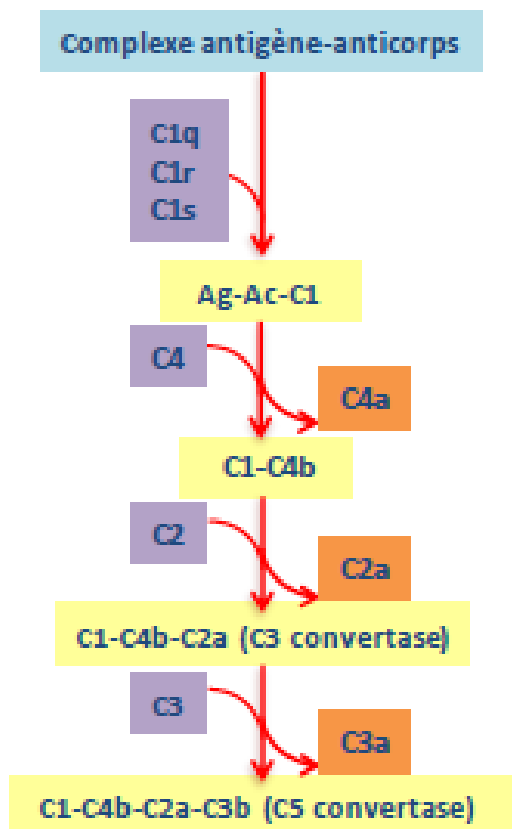
Cette activation se fait selon trois voies : **Classique, alterne et lectines**, ces trois voies se distinguent au niveau de leur initiation, mais mènent vers un point commun le **C3** pour aboutir à un tronc commun terminal (C5-C9) appelé complexe d'attaque membranaire (MAC) ou complexe lytique.



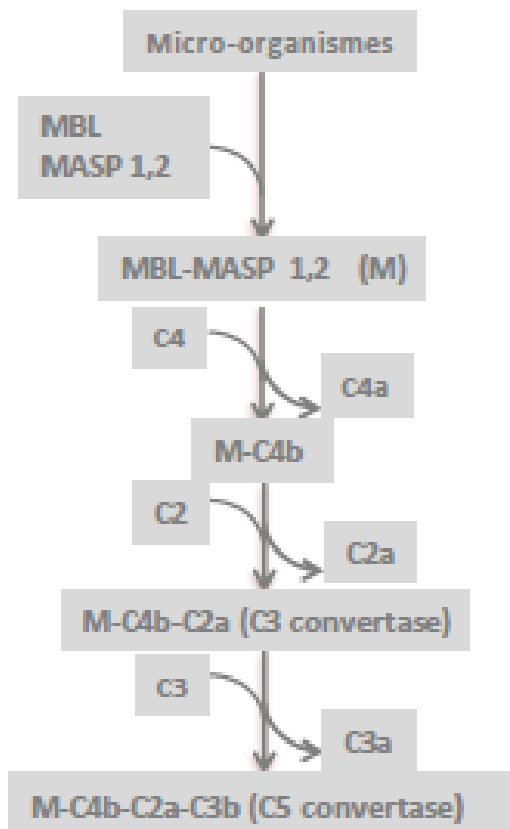
Les trois voies d'activation du complément



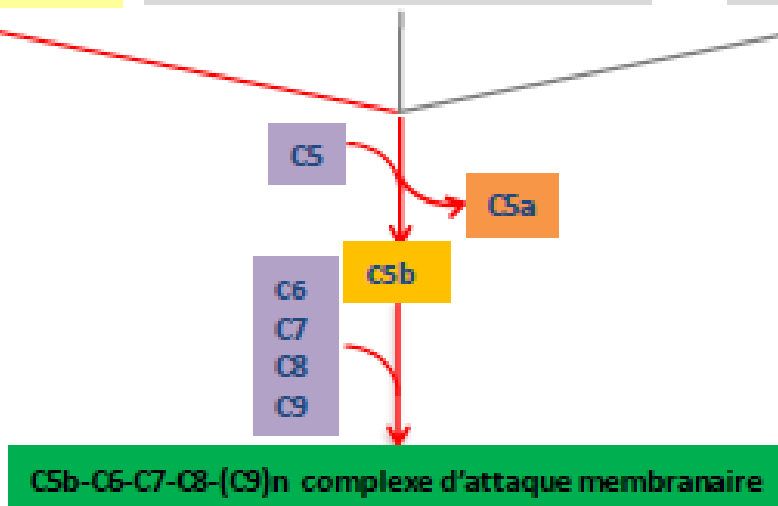
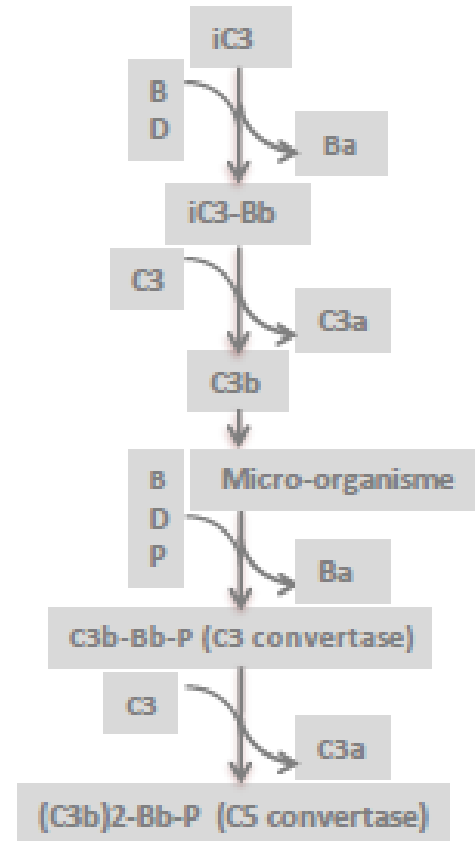
LA VOIE CLASSIQUE



LA VOIE DES LECTINES



LA VOIE ALTERNE



1. La voie Classique

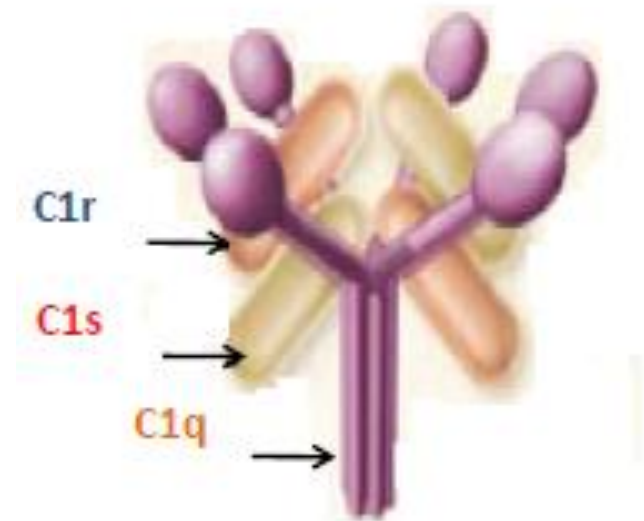
Elle est initiée par : Les complexes antigène-anticorps : seules les **IgM** et les **IgG** sont capable de stimuler le complément par la voie classique.

Mécanisme d'activation de la voie classique :

1. Activation du C1 :

Le C1 circule dans le sang sous forme de complexe multimérique $(C1r-C1s)_2 + C1q$

- Un site de fixation à l'activation est présent sur chacune des 6 têtes globulaires
- Tous les activateurs de la voie classique sont reconnus par le C1q

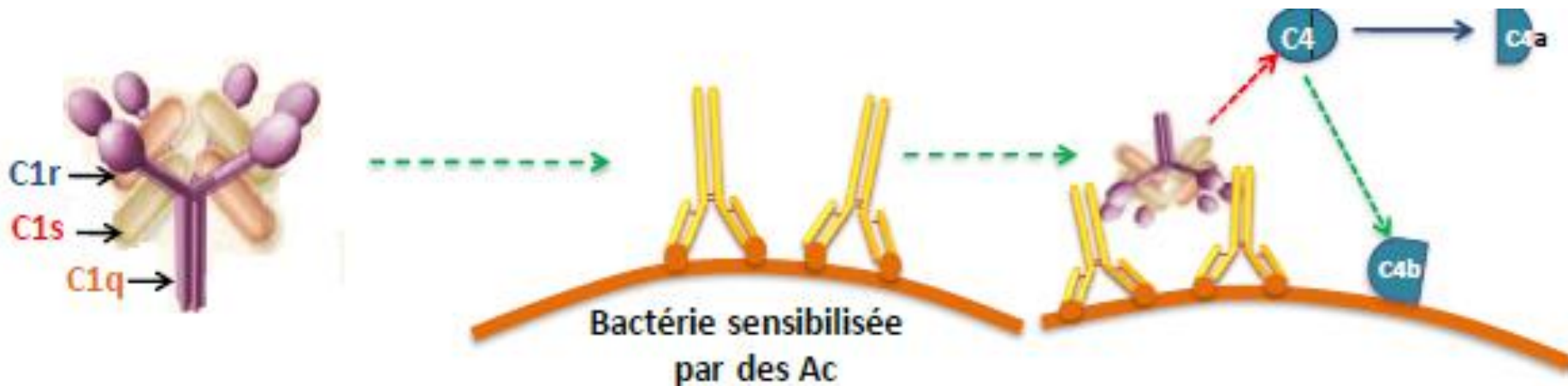


Structure bouquet de tulipes

➤ En présence d'un complexe immunitaire l'engagement de deux têtes globulaires avec 2 fragments Fc de deux molécules d'IgG ou avec deux fragments Fc d'une molécule d'IgM, entraîne un changement conformationnel du C1q entraînant l'auto-activation du C1r, C1r activé clive le C1s, le C1s clivé devient actif et porte l'activité C1 estérase

2. Activation C4

Le C1s activé clive le composant C4 libérant 2 fragments : C4a (anaphylatoxine) et C4b qui va se lier de façon covalente à la surface de l'activateur (surface d'une bactérie sensibilisée par des Ac par ex)

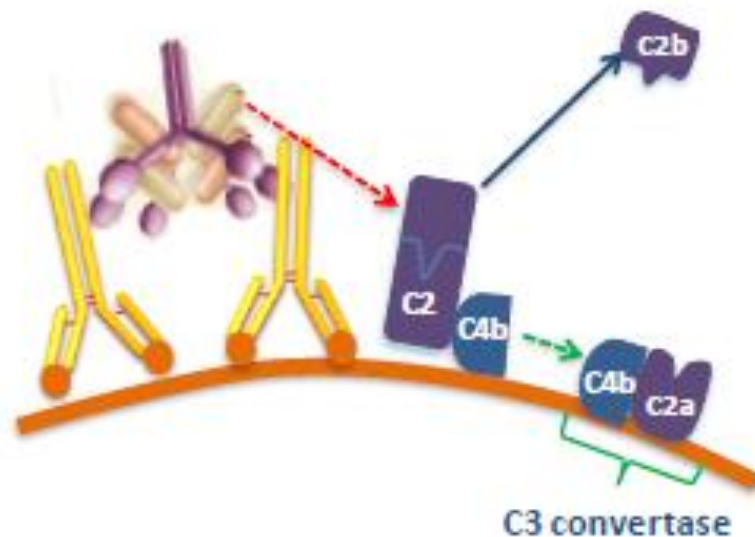


Activation du C2

Le C4b fixé à l'activateur devient un accepteur du C2 pour former un complexe C4b-C2. Le C2 fixé devient la cible du C1s qui le clive en :

C2b qui est libéré et C2a qui reste fixé au C4b et porte une activité enzymatique (Sérine protéase)

Le complexe C4bC2a constitue la **C3 convertase** de la voie classique (l'activité enzymatique est portée par le fragment C2a)



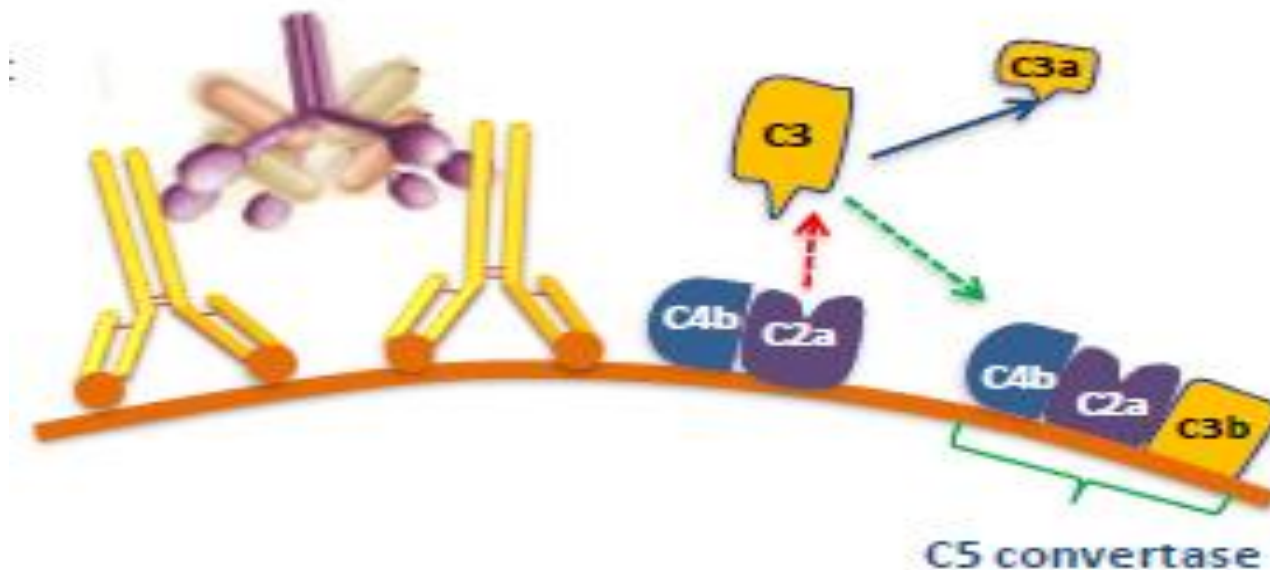
Activation du C3 :

La C3 convertase clive le composant C3 et libère 2 fragments :

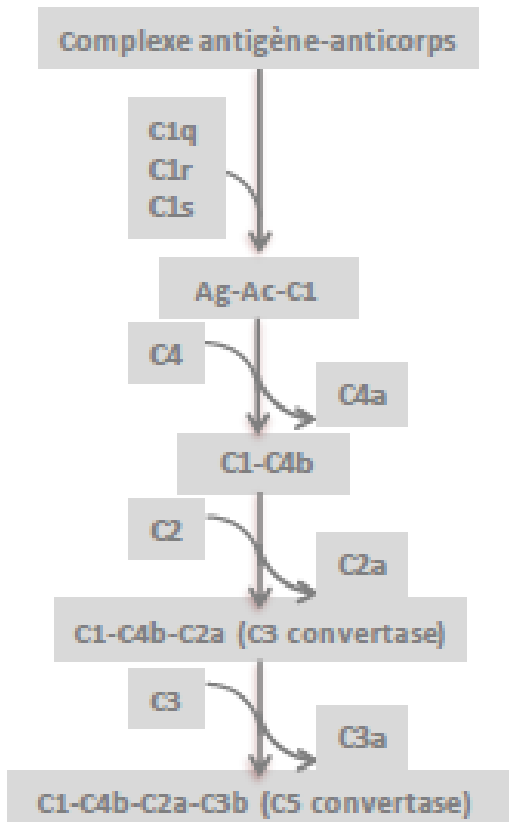
Un petit fragment : C3a (Anaphylatoxine)

Un grand fragment : C3b qui se fixe à la C3 convertase.

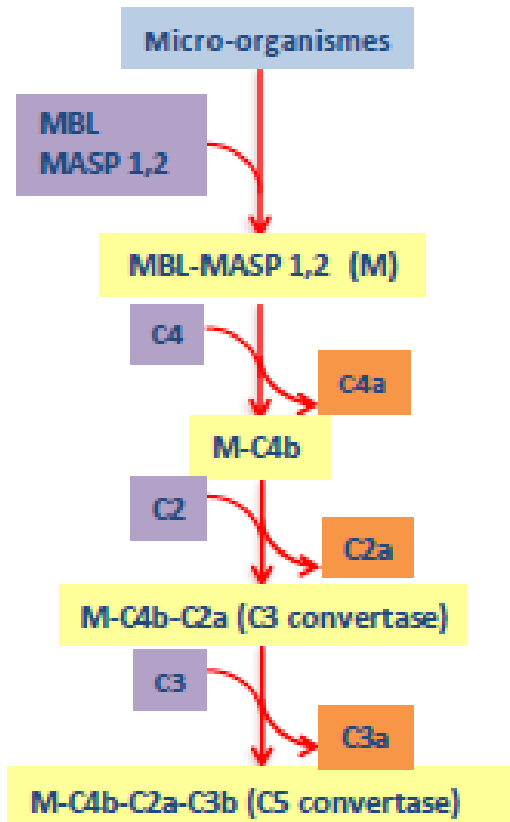
Le complexe trimoléculaire **C4bC2aC3b** constitue la **C5 convertase** de la voie classique (l'activité enzymatique est portée par le fragment C2a)



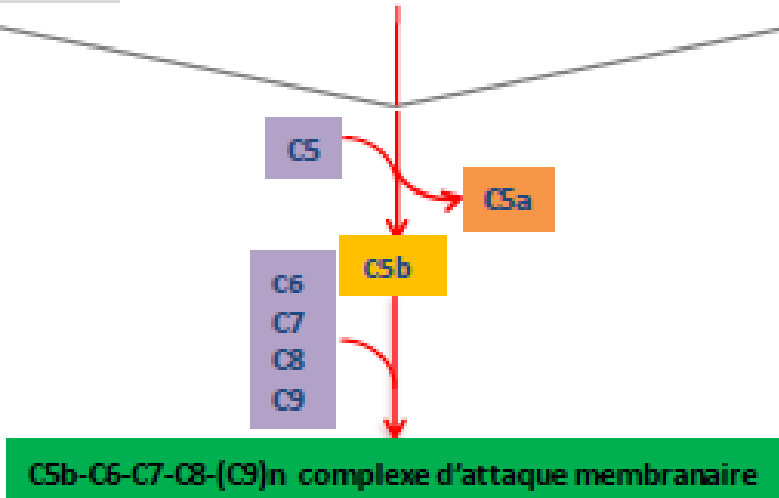
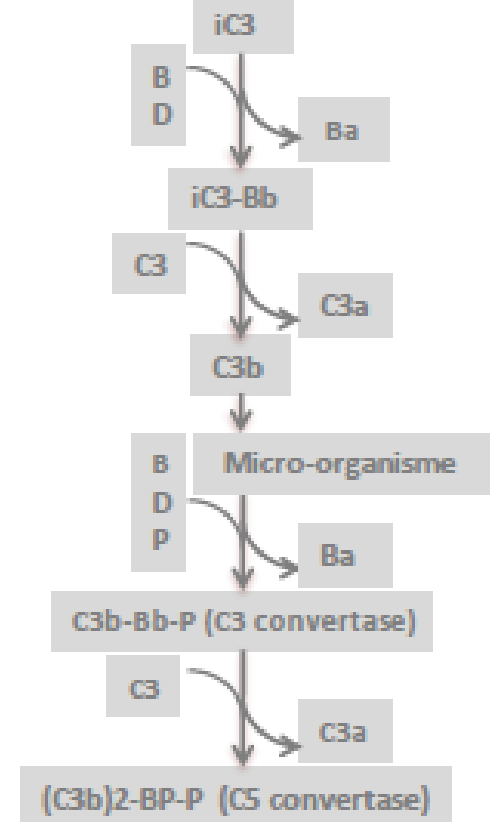
LA VOIE CLASSIQUE



LA VOIE DES LECTINES



LA VOIE ALTERNE

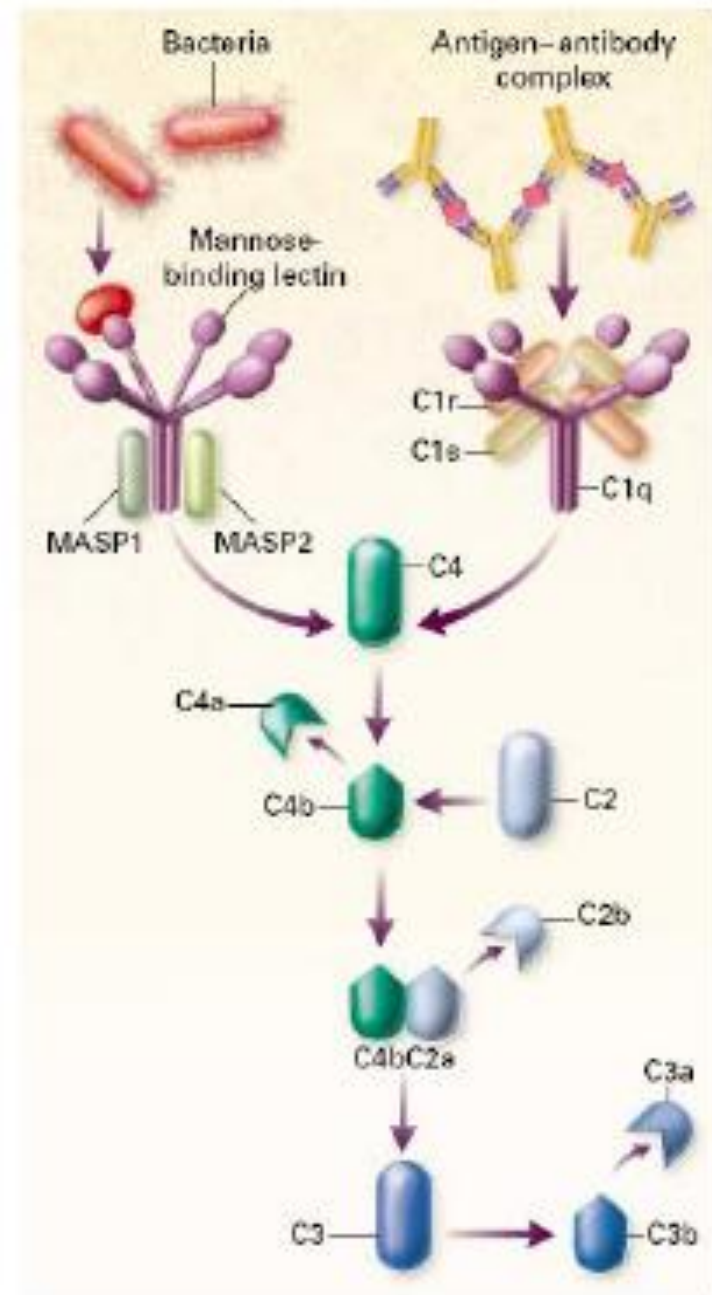


2. La voie des Lectines

Initiation par la liaison du **Mannan-Binding-Lectin=MBL** aux sucres terminaux des glycoprotéines exprimés à la surface d'une grande variété de microorganismes (mannose)

MBL : Structure apparentée au **C1q**, avec 4 à 6 domaines lectines reliés à un corps central par des bras de structure apparentés au collagène.

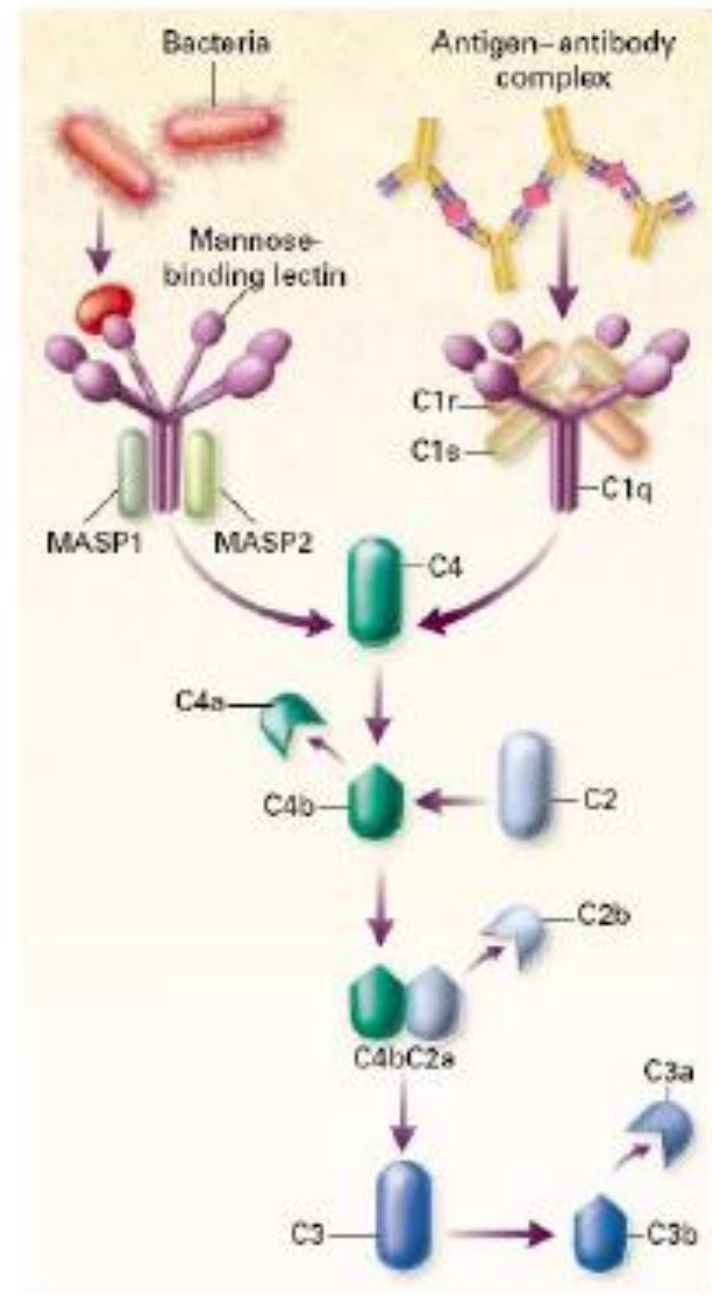
Circule en association avec des enzymes de type sérine protéase nommées **MASP1** et **MASP2**.



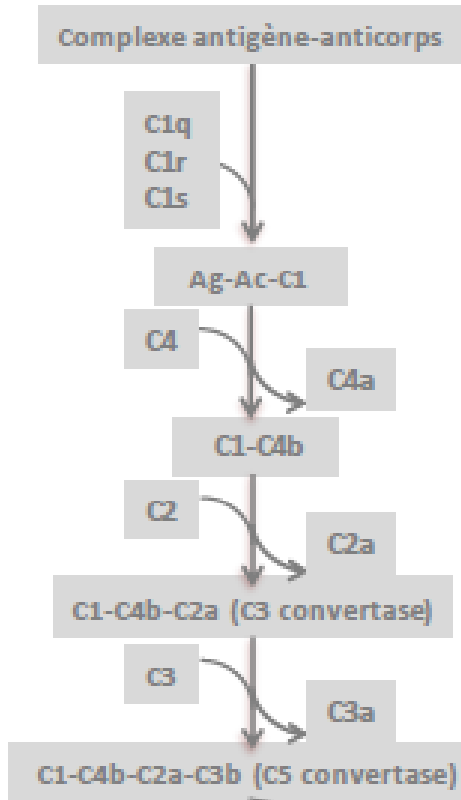
Activation :

Suite à sa liaison à la surface d'un microorganisme, la MBL subit un changement conformationnel, qui induit l'activation des MASPs.

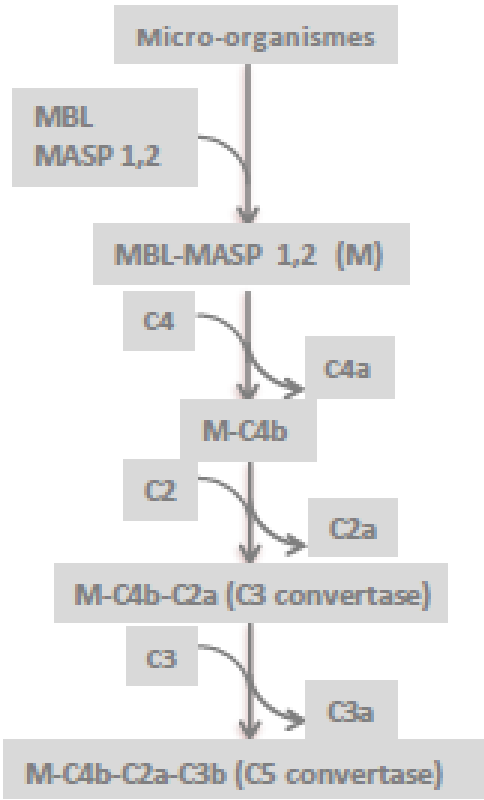
La serine protéase MASP-2 clive C4 et le C2 (Tout comme le C1s) entraînant la formation du complexe **C4bC2a**, qui constitue une **C3 Convertase** similaire à celle de la voie classique



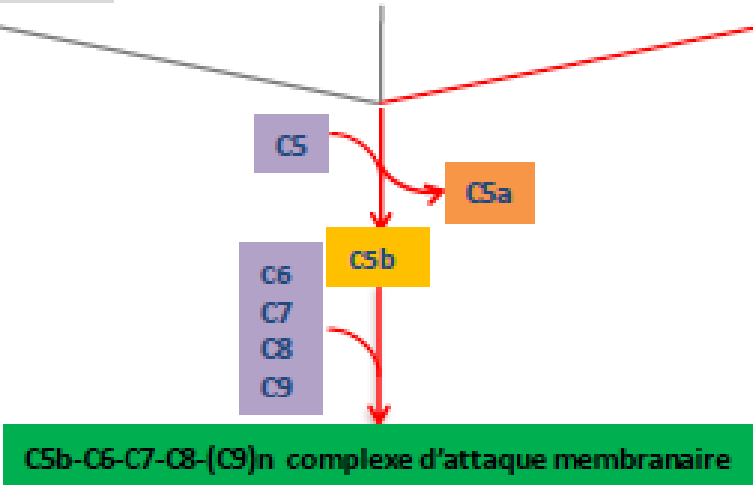
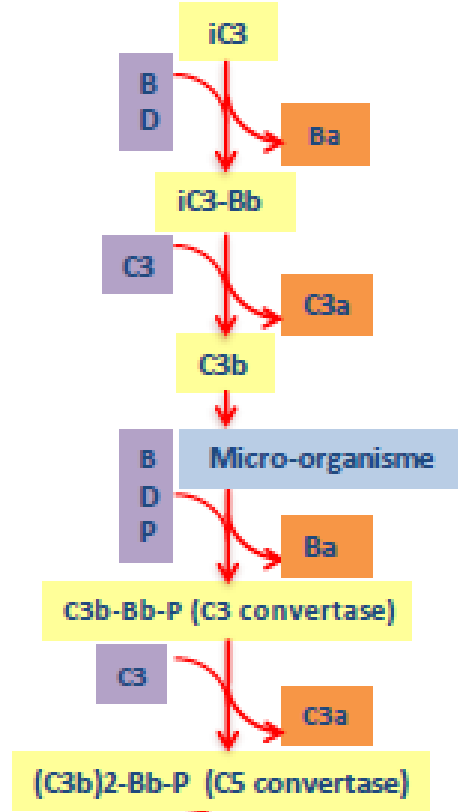
LA VOIE CLASSIQUE



LA VOIE DES LECTINES



LA VOIE ALTERNE



La voie alterne

Initiateur :

Moins efficace que la voie classique

Ne nécessite pas la présence d'un complexe immun AC-AG.

Initiée principalement par des pathogènes et particules d'origine microbienne

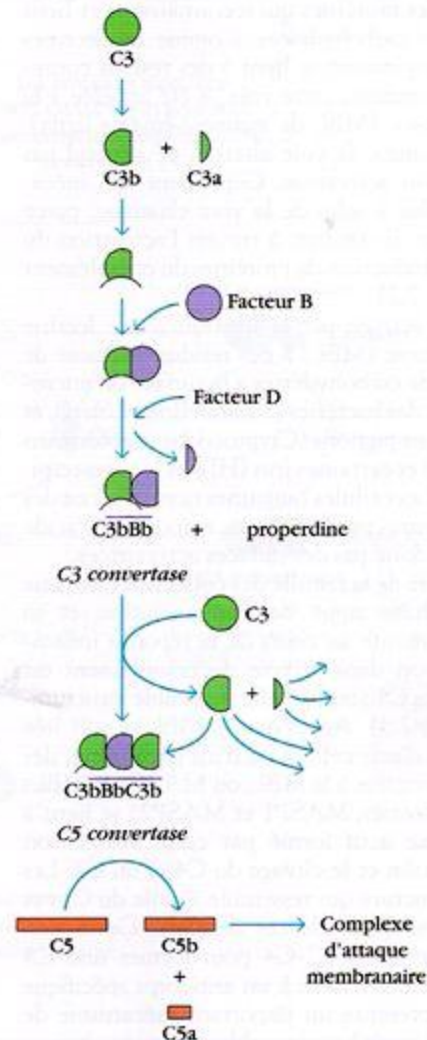
Voie alterne

1 L'hydrolyse spontanée de C3 ; C3 se lie à une surface étrangère.

2 Le facteur B lie C3b, expose un site pour le facteur D. Le clivage du facteur B génère le complexe C3bBb qui possède une activité C3 convertase.

3 La liaison de la properdine stabilise la C3 convertase.

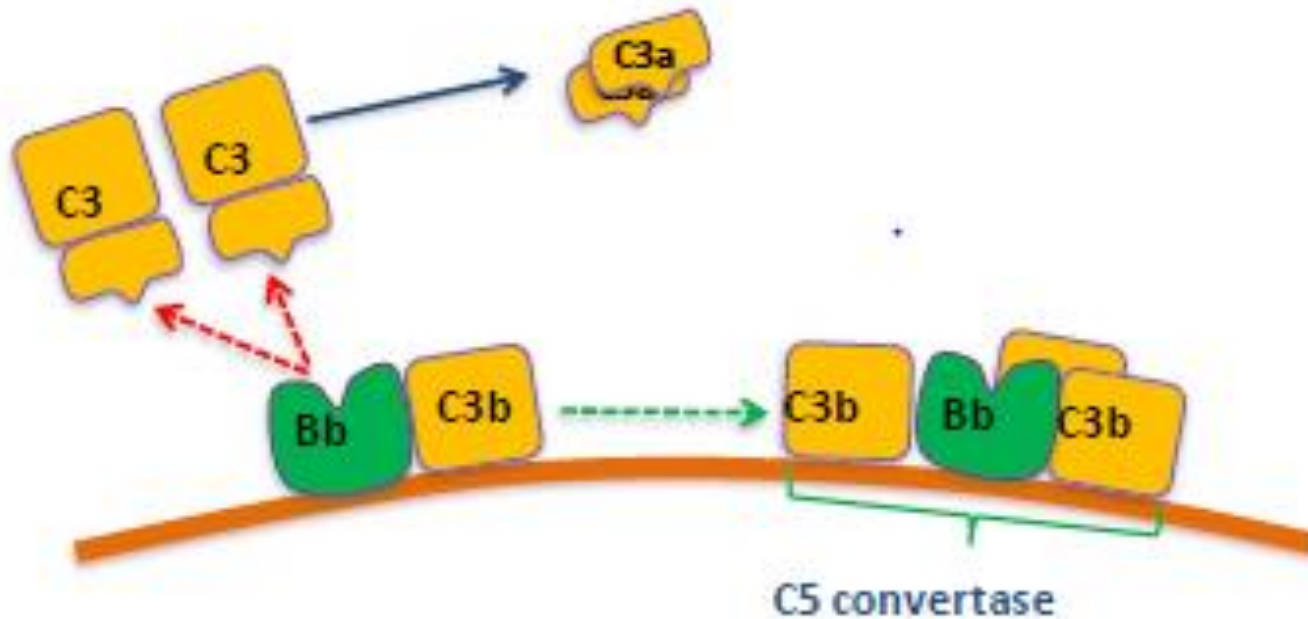
4 La convertase génère C3b qui parfois se lie à une C3 convertase, formant la C5b convertase. C5b se lie à la surface.



Formation de la C5 convertase

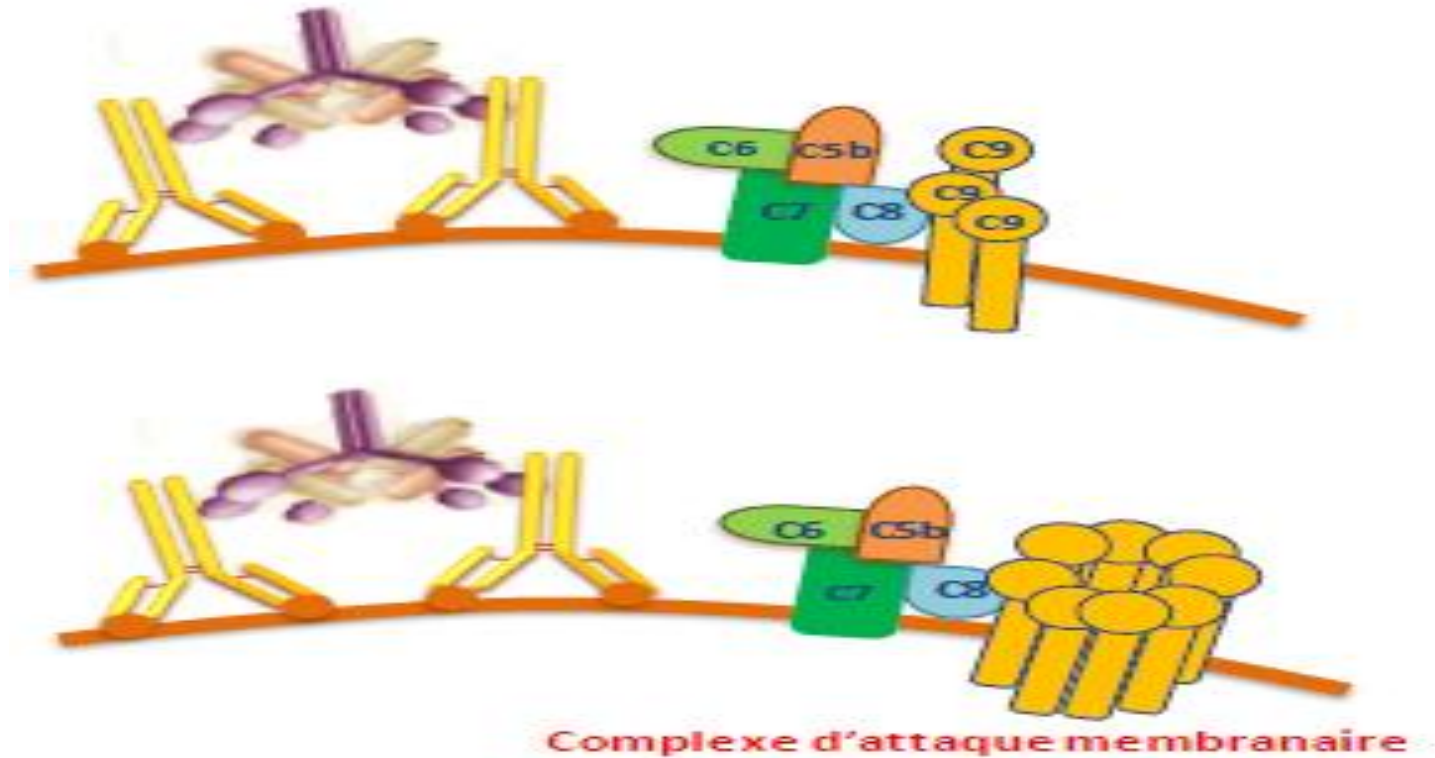
La C3 convertase d'amplification engendre une protéolyse de plusieurs autres molécules de C3 sur la surface activatrice.

Cette amplification de la déposition de C3b mène à la formation de la **C5 convertase**.



Formation du complexe d'attaque membranaire

La cascade poursuit son évolution vers la déposition des composantes C5b et C6 jusqu'à C9, de façon similaire à l'activation de la voie classique, lectine et alterne.

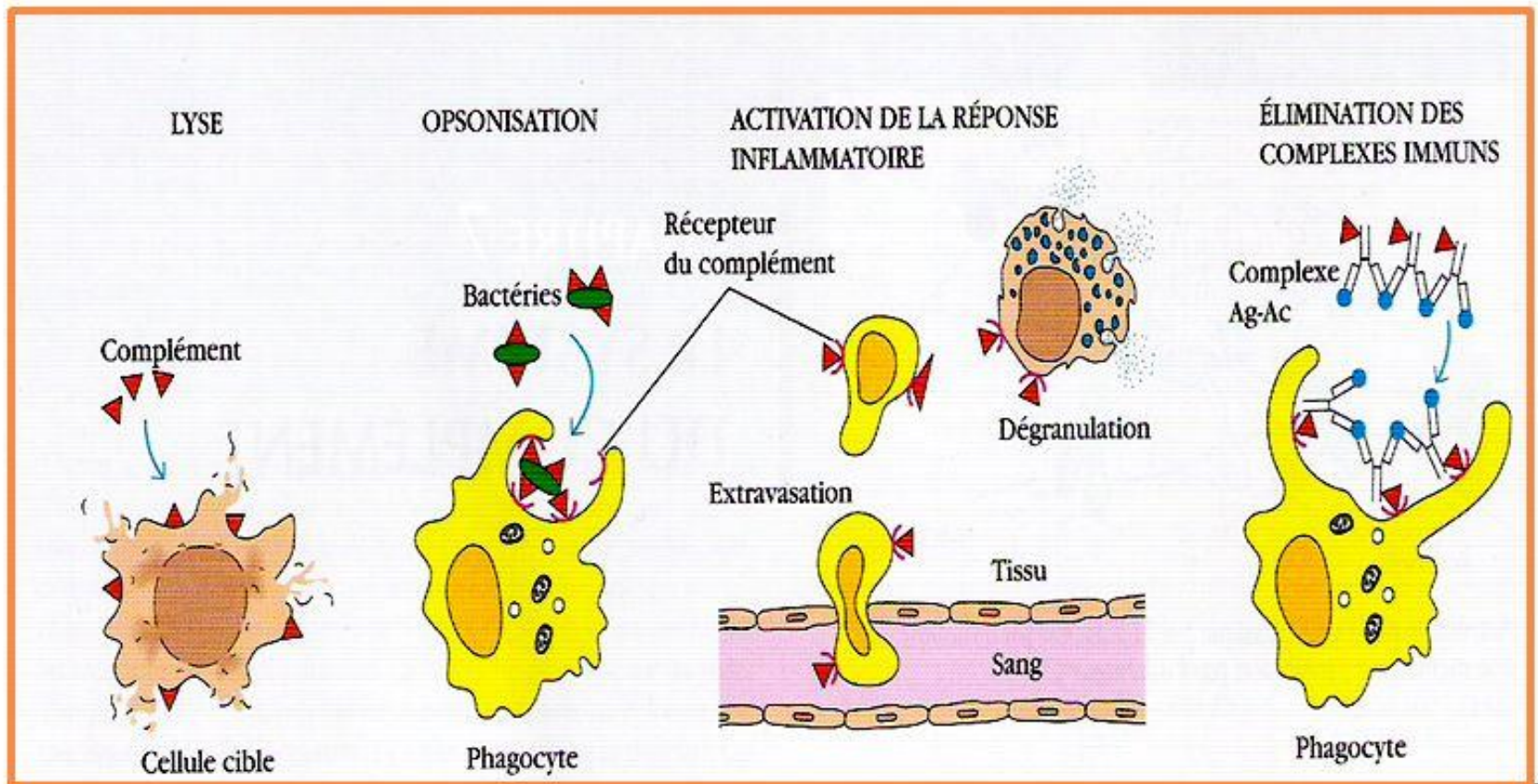


Rôles du complément

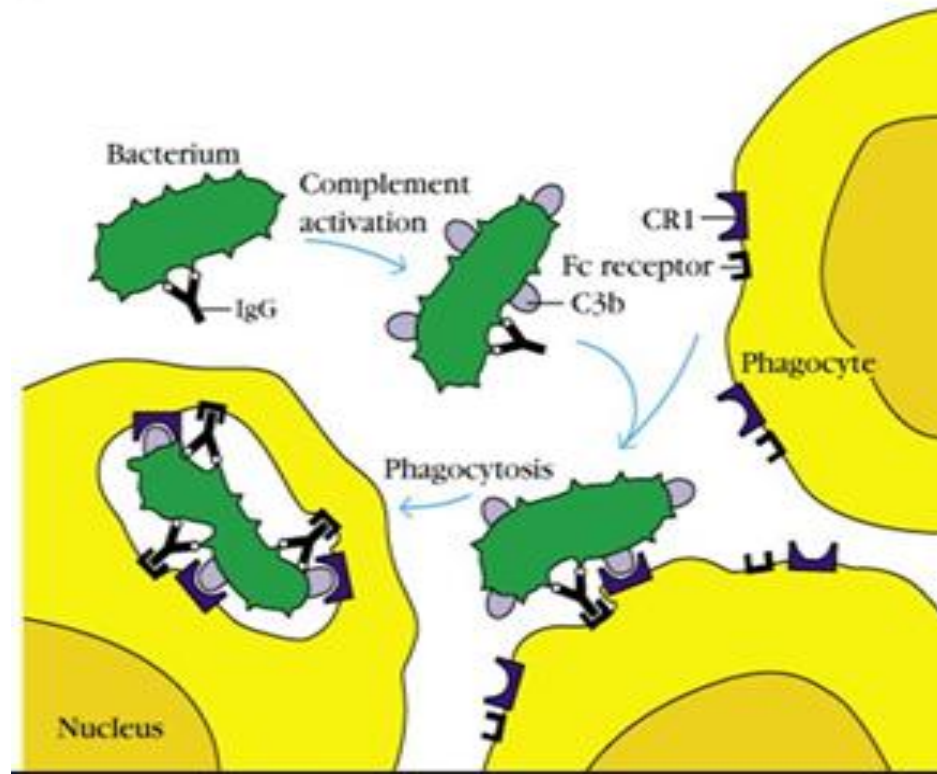
L'activation en cascade d'une partie de ces composants donnée 4 conséquences :

- Destruction des pathogènes directement par la cytolyse (lyse cellulaire) et/ou facilitant la phagocytose (opsonisation).
- Activation des processus inflammatoire (anaphylatoxine)
- Elimination (Épuration) des complexes immuns
- Interface entre l'immunité innée et adaptative

Fonctions du complément



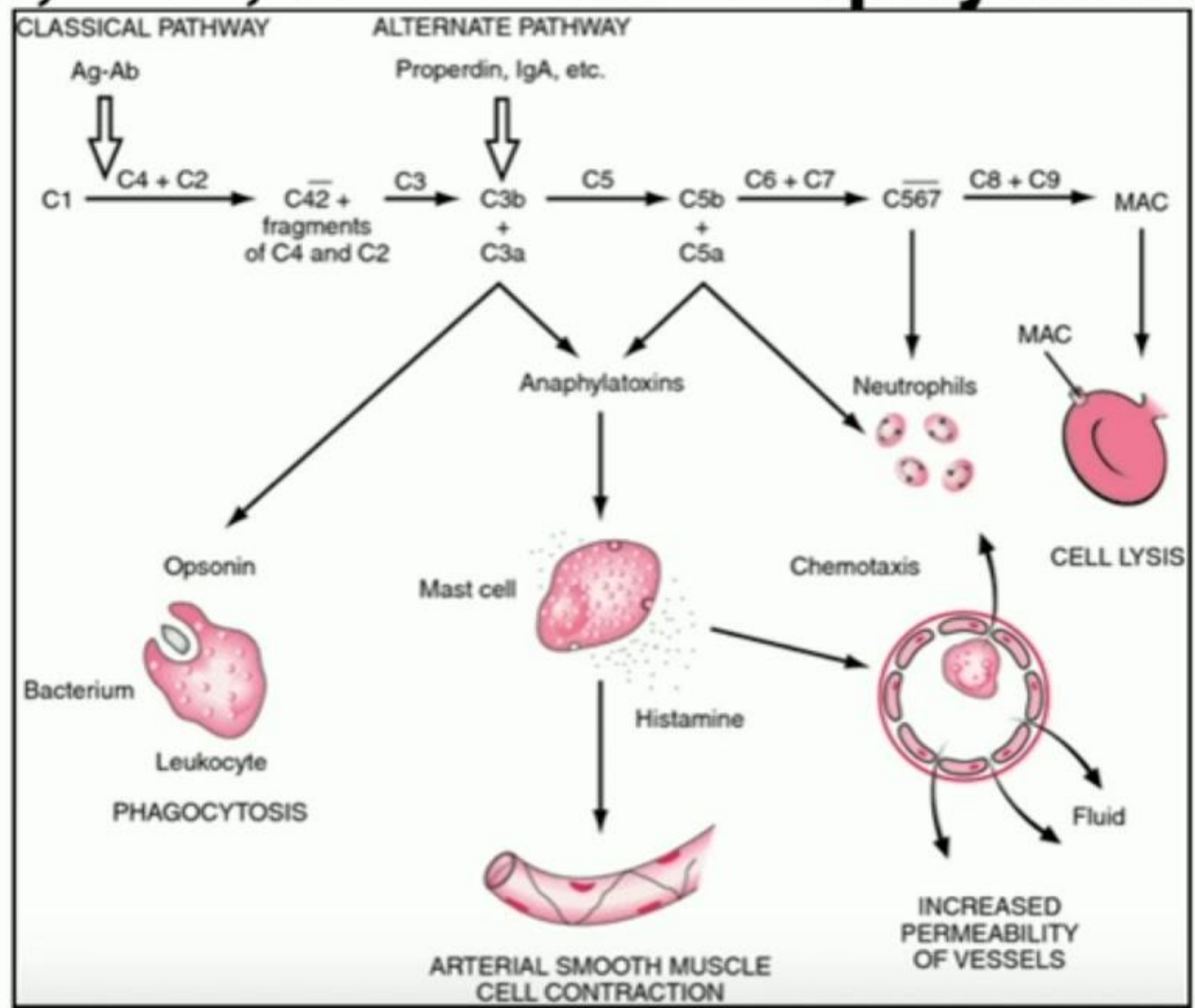
- **L'opsonisation** : les protéines du complément C3b et de façon moindre C4b jouent le rôle d'opsonines, elles vont entourer les pathogènes (coating) en se liant à leur surface *via* des liaisons thio-ester **facilitant ainsi leur phagocytose par les macrophages** possédant des récepteurs spécifiques (CR1) aux protéines du complément.



-Activation de la réaction inflammatoire :d'abord par **le rôle vasodilatateur** des composantes C3a, C4a et plus particulièrement C5a par interaction avec les vaisseaux sanguins et par activation des mastocytes à libérer de l'histamine et le **chimiotactisme** des neutrophiles et des macrophages.

Le C5a stimule également les neutrophiles à libérer les substances réactives oxygénées (toxique pour les pathogènes)

C3a, C5a, and C4a: Anaphylatoxins



Initiation de la formation du complexe d'attaque membranaire

(CAM) : l'assemblage des composantes C5b678n9 forme le CAM aboutissant à la lyse cellulaire (bactérie à Gram-, cellules du soi infectées, cellules tumorales mais aussi les enveloppes des virus).

