

UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année: 2016/2017

Thèse n°2016-TOU3-3065

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

par

PUISSOCHET Sylvain

Le 18/10/2016

Rôles des défenses immunitaires associées au système du complément dans les pathologies buccales

Directeur de thèse: Docteur GRIMOUD Anne-Marie
Co-directeur de thèse : Docteur PUISSANT-LUBRANO Bénédicte

Jury:

Président:	Professeur POMAR Philippe,
1 ^{er} Assesseur:	Docteur POULET Pierre-Pascal,
2 ^{ème} Assesseur:	Docteur GRIMOUD Anne-Marie,
3 ^{ème} Assesseur:	Docteur PUISSANT-LUBRANO Bénédicte,
4 ^{ème} Assesseur:	Docteur BARRAGUÉ Hugo.



Faculté de Chirurgie Dentaire



➔ **DIRECTION**

DOYEN

Mr Philippe POMAR

ASSESEUR DU DOYEN

Mme Sabine JONIOT

CHARGÉS DE MISSION

Mr Karim NASR

Mme Emmanuelle NOIRRIT-ESCLASSAN

PRÉSIDENTE DU COMITÉ SCIENTIFIQUE

Mme Anne-Marie GRIMOUD

RESPONSABLE ADMINISTRATIF

Mme Marie-Christine MORICE

➔ **HONORARIAT**

DOYENS HONORAIRES

Mr Jean LAGARRIGUE +

Mr Jean-Philippe LODTER

Mr Gérard PALOUDIER

Mr Michel SIXOU

Mr Henri SOULET

➔ **ÉMÉRITAT**

Mme Geneviève GRÉGOIRE

Mr Gérard PALOUDIER

Mr Damien DURAN

➔ **PERSONNEL ENSEIGNANT**

56.01 PÉDODONTIE

Chef de la sous-section :

Mme BAILLEUL-FORESTIER

Professeur d'Université :

Mme BAILLEUL-FORESTIER, Mr VAYSSE

Maîtres de Conférences :

Mme NOIRRIT-ESCLASSAN, Mme VALERA

Assistants :

Mme DARIES, Mr MARTY

Adjoints d'Enseignement :

Mr DOMINÉ

56.02 ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE

Chef de la sous-section :

Mr BARON

Maîtres de Conférences :

Mr BARON, Mme LODTER, Mme MARCHAL-SIXOU, Mr ROTENBERG,

Assistants :

Mme GABAY-FARUCH, Mme YAN-VERGNES

Adjoints d'Enseignement :

Mme MECHRAOUI, Mr MIQUEL

56.03 PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, ODONTOLOGIE LÉGALE

Chef de la sous-section :

Mr HAMEL

Professeur d'Université :

Mme NABET, Mr PALOUDIER, Mr SIXOU

Maître de Conférences :

Mr HAMEL, Mr VERGNES

Assistant :

Mlle BARON

Adjoints d'Enseignement :

Mr DURAND, Mr PARAYRE

57.01 PARODONTOLOGIE

Chef de la sous-section : *Mr BARTHET*
 Maîtres de Conférences : Mr BARTHET, Mme DALICIEUX-LAURENCIN
 Assistants : Mr RIMBERT, Mme VINEL
 Adjoints d'Enseignement : Mr CALVO, Mr LAFFORGUE, Mr SANCIER

57.02 CHIRURGIE BUCCALE, PATHOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE, ANESTHÉSIOLOGIE ET RÉANIMATION

Chef de la sous-section : *Mr COURTOIS*
 Maîtres de Conférences : Mr CAMPAN, Mr COURTOIS, Mme COUSTY
 Assistants : Mme CROS, Mr EL KESRI, Mme GAROBY-SALOM
 Adjoints d'Enseignement : Mr FAUXPOINT, Mr L'HOMME, Mme LABADIE

57.03 SCIENCES BIOLOGIQUES (BIOCHIMIE, IMMUNOLOGIE, HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE, GÉNÉTIQUE, ANATOMIE PATHOLOGIQUE, BACTÉRIOLOGIE, PHARMACOLOGIE)

Chef de la sous-section : *Mr POULET*
 Professeurs d'Université : Mr KEMOUN
 Maîtres de Conférences : Mme GRIMOUD, Mr POULET, Mr BLASCO-BAQUE
 Assistants : Mr BARRAGUÉ, Mme DUBOSC, Mr LEMAITRE,
 Assistant Associé : Mme FURIGA-CHUSSEAU
 Adjoints d'Enseignement : Mr SIGNAT, Mme VALERA, Mr BARRE

58.01 ODONTOLOGIE CONSERVATRICE, ENDODONTIE

Chef de la sous-section : *Mr DIEMER*
 Professeurs d'Université : Mr DIEMER
 Maîtres de Conférences : Mr GUIGNES, Mme GURGEL-GEORGELIN, Mme MARET-COMTESSE
 Assistants : Mr BONIN, Mr BUORO, Mme DUEYMES, Mme. RAPP, Mr. MOURLAN
 Assistant Associé : Mr HAMDAN
 Adjoints d'Enseignement : Mr BALGUERIE, Mr ELBEZE, Mr MALLET

58.02 PROTHÈSES (PROTHÈSE CONJOINTE, PROTHÈSE ADJOINTE PARTIELLE, PROTHÈSE COMPLÈTE, PROTHÈSE MAXILLO-FACIALE)

Chef de la sous-section : *Mr CHAMPION*
 Professeurs d'Université : Mr ARMAND, Mr POMAR
 Maîtres de Conférences : Mr BLANDIN, Mr CHAMPION, Mr ESCLASSAN, Mme VIGARIOS, Mr.DESTRUHAUT
 Assistants : Mr. CHABRERON, Mr. GALIBOURG, Mr. KNAFO, Mme. SELVA, Mme. ROSCA
 Adjoints d'Enseignement : Mr. BOGHANIM, Mr. FLORENTIN, Mr. FOLCH, Mr. GHRENASSIA,
 Mme. LACOSTE-FERRE, Mr. POGÉANT, Mr. RAYNALDY, Mr. GINESTE

58.03 SCIENCES ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES, OCCLUSODONTIQUES, BIOMATÉRIAUX, BIOPHYSIQUE, RADIOLOGIE

Chef de la sous-section : *Mme JONIOT*
 Professeur d'Université : Mme GRÉGOIRE
 Maîtres de Conférences : Mme JONIOT, Mr NASR
 Assistants : Mr CANIVET, Mme GARNIER, Mr MONSARRAT
 Adjoints d'Enseignement : Mr AHMED, Mme BAYLE-DELANNÉE, Mr ETIENNE, Mme MAGNE, Mr TREIL, Mr VERGÉ

Remerciements

Mes remerciements vont à:

A ma mère, mon père, ma sœur, Ali, Yamna, Mohammed, Joëlle, Éléonore, Lionel, Elsa, ma tante, mes grands parents, Pascale, Bertrand et Célia,
A Wafa, Rayan, Ayman, Hassan et Tarek,
A Déborah,
A Marion,
A Sassou, Damien, Gabriel, Amaury, Maeva, Raphaël et Élise,
A Karim et Morad,
A toute l'équipe du sous-sol et à Alain Lafforgue,
Au Docteur Baldibia et son assistante Sylvie et au Docteur Pierre-Alain Canivet,
Au Docteur Marion Pesudo, Delphine Maret-Comptesse, Laëticia Dueymes, Rami Hamadan et au professeur Frank Diemer,
A Hakim et Lénaïc,
A Aziz,
A Roland, Bruno, Gilles, Didier, Thierry, Eric, Jean-Marc, Sandrine, Frédérique et Johan,
A mes amis mort avant leur 25 ans, Aziz, Abdelkader, Christophe et Jean,
A toutes les personnes que j'oublie ici,
A John Coltrane, Charlie Parker, Miles Davis, Cannonball Adderley, Sonny Rollins, Dizzy Gillespie, Michael Brecker,
A Albert Camus, Franz Kafka, Richard Sennett, Paul Lafargue, Friedrich Nietzsche, Louis Aragon, Emile Zola, Nicholas Gogol, Boris Vian, Fédor Doïstoïevski.

Cette thèse est dédiée à tous ceux qui sont sous les bombes, à tous les prisonniers civils de la guerre, à toutes les personnes ayant subi des tortures, à toutes les victimes de viols, à toutes les dépouilles mortuaires profanées, à toutes les populations contraintes à quitter leurs terres et à se réfugier dans des endroits insalubres.

A notre président de jury,

Monsieur le Professeur Philippe POMAR

- Doyen de la Faculté de Chirurgie Dentaire de Toulouse,
- Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Lauréat de l'Institut de Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale de la Salpêtrière,
- Habilitation à Diriger des Recherches (H.D.R.),
- Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Nous sommes très honorés que vous ayez accepté la présidence de ce jury pour juger ce travail.

Votre gouvernance de la faculté honore celle-ci.

Vous vous êtes toujours montré très pédagogue et un homme de responsabilité, vos fonctions ne vous empêchant pas de vous rendre disponible,

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

À notre jury de thèse,

Monsieur le Docteur Pierre-Pascal POULET,

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Responsable de la Sous-Section Sciences Biologiques,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Docteur de l'Université Paul Sabatier,
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier.

Nous sommes très honorés que vous ayez accepté de siéger dans ce jury afin de juger ce travail.

Votre accession et votre début de mandat au poste de responsable de sous-section honore celle-ci.

Vos connaissances et votre savoir-faire sont quelque chose de précieux, qui suscite notre intérêt et notre respect.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

À notre directeur de thèse,

Madame le Docteur Anne-Marie Grimoud,

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Docteur en Sciences Odontologiques,
- Docteur d'État en Odontologie,
- Maîtrise de Biologie Humaine d'Immunologie,
- Habilité à diriger des recherches,
- Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Nous sommes très honorés que vous ayez accepté de diriger cette thèse.

Votre activité hospitalière au sein du service de permanence d'accès aux soins de santé est une source d'inspiration pour nous, il montre bien que vos actes sont corrélés avec vos intentions qui sont des plus nobles.

Votre enseignement est d'une richesse qui honore la faculté.

Vos connaissances, votre expertise, vos qualités pédagogiques et humaines, votre parcours marquent une réelle empreinte dans cette faculté, et ne permettent que des sentiments admiratifs.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

À notre co-directeur de thèse,

Madame le Docteur Bénédicte PUISSANT-LUBRANO,

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier en Biologie médicale,
- Docteur en pharmacie,
- Docteur en Sciences (Immunologie),
- Habilité à diriger des recherches.

Nous sommes très honorés que vous ayez accepté de co-diriger cette thèse.

Votre participation à ce travail, vous qui êtes externe à cette faculté, nous honore.

Vous avez toujours su vous montrer disponible, efficace, critique, encourageante et sincère.

Votre enseignement, votre activité au sein du laboratoire d'immunologie du Centre Hospitalo-universitaire de Rangueil, votre direction de stage de master de recherche et votre co-direction à cette thèse forcent le respect et la gratitude.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

À notre jury de thèse,

Monsieur le Docteur Hugo BARRAGUÉ,

- Assistant hospitalo-universitaire d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Master1 mention : Biosanté,
- Master2 Recherche : Immunologie et Maladies Infectieuses,
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier

Nous sommes très honorés que vous ayez accepté de siéger dans ce jury afin de juger ce travail.

Votre activité de recherche, d'enseignement et hospitalière honore la faculté.

Vous savez vous intéresser à des sujets et transmettre cet intérêt au plus grand nombre.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

SOMMAIRE

<u>1- Le Système du complément</u>	p.17
1-1)Présentation générale	p.17
1-2) Les voies d'activations et la voie effectrice	p.18
1-2-1) La voie Classique	p.18
1-2-2) La voie des Lectines	p.19
1-2-3) La voie Alterne	p.19
1-2-4) La voie Effectrice	p.21
1-3) Rôles du système du complément	p.23
1-3-1) Rôle de défense innée contre les infections	p.24
1-3-2) Rôle d'interface entre l'immunité innée et l'immunité adaptative	p.25
1-3-3) Rôle de contraction de la réponse immunitaire	p.26
1-4) Régulations du système du complément	p.27
1-4-1) Les mécanismes généraux et passifs	p.28
1-4-2) Les mécanismes spécifiques et actifs	p.28
1-5) L'exploration du système du complément et de l'activité	p.31
1-5-1) Le dosage des fractions du système du complément	p.31
1-5-2) Le dosage de l'activité du complément	p.32
1-6) Variations physiologiques et pathologiques du système du complément	p.34
1-6-1) Variations physiologiques	p.34
1-6-2) Variations pathologiques	p.34
<u>2) Les pathologies du système du complément et leurs manifestations bucco-faciales</u>	p.36
2-1) Les déficits de la voie classique	p.36
2-1-1) Le Lupus érythémateux disséminé	p.36
2-1-2) La glomérulonéphrite	p.39
2-1-3) Les vascularites systémiques	p.39
2-1-4) Les infections à germes pyogènes	p.42
2-2) Les déficits de la voie alterne	p.43
2-2-1) Les pathologies rénales	p.43

2-2-2) Le syndrome de Barraquer Simonsp.44
2-2-3) Les infections à <i>Neisseria meningitidis</i>p.45
2-3) Les déficits de la voie des Lectinesp.45
2-4) Les déficits de la voie communep.46
2-5) Les déficits des inhibiteurs du complémentp.47
3) <u>Les données actuelles de la recherche sur le complément en odonto-stomatologie</u>p.49
3-1) Implication du système du complément dans la maladie parodontalep.49
3-1-1) Anatomie du parodontep.49
3-1-1-1) Le parodonte marginalp.49
3-1-1-2) Le parodonte profondp.50
3-1-1-4) L'espace biologiquep.50
3-1-2) Le fluide gingivalp.51
3-1-3) Les maladies parodontalesp.52
3-1-4) Mise en évidence du rôle du système du complément dans la maladie parodontalep.54
3-1-5) Échappement au système du complément par des bactéries de la cavité buccalep.56
3-1-6) Rôle du système du complément dans la maladie parodontalep.57
3-2) Les thérapeutiques parodontales ciblées sur le système du complémentp.61
3-2-1) Les thérapeutiques parodontales immunitairesp.61
3-2-2) Les thérapeutiques ciblant le système du complémentp.62

Index des Figures

<u>Figure 1</u> : Les voies d'activation et la voie effectrice du système du complément	p.22
<u>Figure 2</u> : La cascade terminale et effectrice du système du complément	p.23
<u>Figure 3</u> : Le complexe d'attaque membranaire en microscopie électronique	p.23
<u>Figure 4</u> : Les facteurs de régulation du système du complément	p.29
<u>Figure 5</u> : Photographie d'une patiente atteinte de Lupus érythémateux disséminé, portant l'éruption cutanée faciale caractéristique de la maladie	p.37
<u>Figures 6</u> : Photographie de lésions cutanées chroniques chez des patients atteints de Lupus érythémateux disséminé	p.38
<u>Figure 7</u> : Photographie d'ulcérations palatines chez un patient souffrant de Lupus érythémateux disséminé	p.38
<u>Figure 8</u> : Photographie d'un enfant présentant des œdèmes au niveau palpébral dûs à une glomérulonéphrite	p.39
<u>Figure 9</u> : Photographie d'ulcérations palatines chez un patient atteint de la maladie de Behcet	p.41
<u>Figure 10</u> : Photographie de lèvres rouges et fissurées chez un enfant atteint de la maladie de Kawasaki	p.41
<u>Figure 11</u> : Photographie de langue framboisée, ici peu rouge mais très vésiculeuse	p.42
<u>Figure 12</u> : Photographie du faciès d'aspect squelettique chez un patient souffrant du syndrome de Barraquer Simons	p.45
<u>Figure 13</u> : Photographie de la manifestation d'un herpès naso-labial chez un enfant	p.47
<u>Figure 14</u> : Photographie d'une patiente présentant une crise aiguë d'angio-œdème	p.48
<u>Figure 15</u> : Anatomie du parodonte	p.51
<u>Figure 16</u> : La maladie parodontale et son évolution	p.53
<u>Figure 17</u> : Le recrutement d'inhibiteurs du complément par les bactéries du biofilm intra-gingival	p.57
<u>Figure 18</u> : Effet des principales enzymes bactériennes sur le système du complément de l'hôte	p.58

Index des Tableaux

<u>Tableau 1:</u> Les voies d'activations et la voie effectrice du système du complémentp.21
<u>Tableau 2:</u> Les trois activités principales du complément mises en jeu dans la défense contre les infections.p.27
<u>Tableau 3:</u> Les protéines impliquées dans la régulation de l'activité du système du complémentp.30
<u>Tableau 4:</u> Rôle du gradient de concentration de C5a sur le système du complément de l'hôtep.59

Introduction

Le système du complément, très étudié en médecine humaine, est au cœur de la réponse anti-infectieuse de l'organisme. Lors de nombreuses pathologies de cet ordre, ce système permet le contrôle de l'infection et le retour à une homéostasie.

Plus récemment, ses implications en oncologie, dans les maladies auto-immunes ou même dans le processus de développement fœtal ont été caractérisées.

Ce système trouve également sa place aujourd'hui en médecine buccale et en odontologie, du fait des implications bucco-faciales des maladies systémiques et de la composante inflammatoire presque omniprésente dans les pathologies buccales.

L'objet de ce travail est justement de préciser ces implications, de les caractériser, de fournir des iconographies des manifestations bucco-faciales des pathologies systémiques de ce système, ainsi que de décrire les axes de recherches actuels faisant le lien entre ce système et les maladies parodontales.

Une bonne connaissance de ce sujet pourra ainsi orienter certains diagnostics, certains examens complémentaires, permettra d'adresser certains patients aux bons départements et, dans quelques années, permettra peut-être de fournir de nouvelles thérapeutiques de pathologies buccales fréquentes.

1) Le Système du complément

1-1)Présentation générale

Le système du complément joue un rôle crucial à la fois dans l'immunité innée et adaptative de l'organisme. Initialement nommé "Alexine" par Jules Bordet, il fut renommé ainsi par Ehlich et Morgenroth en 1899 dont les travaux montrèrent l'action complémentaire de ce système avec celle des anticorps pour permettre la lyse des bactéries (1). Ainsi la voie activée par le complexe anticorps-antigène fut déterminée lors de ces travaux comme un ensemble protéique thermolabile (contrairement aux anticorps qui sont thermostables) qui nécessite une substance sensibilisatrice (anticorps) pour avoir une activité lytique sur l'organisme cible à éliminer.

Plus tard, en 1954, Pillemer et son équipe ont mis en évidence une activation du système du complément sans anticorps, découvrant ainsi la voie dite alterne (en opposition à la voie dite classique) du complément (2). Cette voie, alors décrite comme le complexe "properdin", bien que découverte plus tardivement et appelée paradoxalement alternative, est en réalité la voie d'activation largement majoritaire *in vivo*. Elle contribuerait en situation physiologique à 80-90% de l'activation totale du complément, et serait active en permanence, sans stimuli. (3). Une troisième voie, dite voie des lectines, fut ensuite découverte. Récemment, une quatrième voie a été décrite, mais très peu reprise dans la littérature (4).

D'un point de vue phylogénétique, l'apparition d'un système du complément, primitif chez les Agnathes, alors activé uniquement par la voie alterne et la voie des lectines aurait évolué conjointement à l'apparition de l'immunité adaptative chez les gnathosomes vers une troisième voie (5).

Le système du complément se compose de plus de 30 glycoprotéines sériques et membranaires décrites à ce jour. L'activation du système initie une cascade enzymatique où les différents composants s'activent par clivage et acquièrent de ce fait la capacité d'activer par clivage le prochain composant. La synthèse des composants inactifs est principalement hépatocytaire, bien que les monocytes sanguins, les macrophages tissulaires, les fibroblastes et les cellules épithéliales du tractus gastro-intestinal et génito-urinaire participent également à la

synthèse de certains composants (6).

On peut classer les composants du complément en sept catégories fonctionnelles: les initiateurs, les médiateurs enzymatiques, les opsonines, les anaphylatoxines, les protéines d'attaques membranaires, les récepteurs du complément, et les régulateurs. Ces composants permettent le dérouler, l'amplification et la régulation, voire l'inactivation, de la cascade enzymatique qui se scinde en deux grands temps: la phase d'activation et la phase effectrice. La phase effectrice se termine par la formation du complexe d'attaque membranaire, véritable pore transmembranaire qui aboutit à la lyse de la cellule cible par choc osmotique (6).

1-2) Les voies d'activations et la voie effectrice (6)

Il existe à ce jour trois voies bien connues d'activation du complément. Ces trois voies aboutissent toutes à la voie effectrice, c'est-à-dire la voie commune et terminale de la cascade qui aboutit au complexe d'attaque membranaire.

1-2-1) La voie Classique

Cette voie est la mieux connue. Elle reconnaît les complexes immuns qui agissent comme déclencheurs de la cascade. Elle illustre ici son interaction avec l'immunité adaptative, dans la mesure où un anticorps est requis pour son activation.

L'initiateur est le complexe C1q qui vient se fixer sur le fragment Fc des immunoglobulines IgM et de certains isotypes d'immunoglobulines IgG liés à un antigène. Deux fragments Fc liés à la protéine C1q provoquent un changement conformationnel des deux estérases du complexe: le C1r et le C1s (médiateurs enzymatiques).

Le C1s alors activé clive le C4 plasmatique en C4a, une anaphylatoxine, et en C4b, qui se fixe sur la surface des micro-organismes cibles (opsonines) qu'ils soient des membranes virales, bactériennes ou fongiques, contenues dans le complexe immun.

Le C4b se complexe par la suite au C2 plasmatique. Ce C2 est alors clivé par le C1s en

C2a, qui reste complexé au C4a, et en C2b qui est relargué en phase fluide pour devenir une anaphylatoxine. Le complexe protéique C4b-C2a ainsi formé sur la membrane du micro-organisme cible est appelé C3-convertase classique. Celle-ci clivera ainsi le C3 en C3a (une anaphylatoxine) et C3b qui va se lier au C4b-C2a pour former le complexe C4b-C2a-C3b appelé C5-convertase classique. Cette C5-convertase clivera la C5, axe charnière entre les voies d'activation et la voie effectrice.

Cette voie est dépendante du calcium et du magnésium.

1-2-2) La voie des Lectines

Appelée également voie des Mannoses. L'initiation se fait par la reconnaissance de glucides à la surface des parois organiques. Ces glucides, comme par exemple le mannose, sont reconnus par les lectines, par exemple le Mannose-binding-lectin (MBL), qui se fixent et initient la cascade. Le MBL circulant est lié dans un complexe aux MBL-associated serine protéase (MASP).

Ces MASP clivent le C2 et le C4 une fois fixées sur le glucide via le MBL. Ceci conduit à un complexe C4b-C2a, la C3-convertase classique, puis à la C5-convertase classique par le même mécanisme que la voie classique.

1-2-3) La voie Alterne

Cette voie peut être initiée de trois manières différentes. Elle fait partie de l'immunité innée. Elle reconnaît certaines substances membranaires (tel que les lipopolysaccharides, les endotoxines), certaines particules virales ou certaines cellules infectées. De plus les membranes pauvres en acides sialiques activent également cette voie (7). Des immunoglobulines non-spécifiques peuvent également activer cette voie, notamment les immunoglobulines IgA agrégées.

La première manière d'initier cette voie est l'activation spontanée ("tickover"). Le C3 est en réalité physiologiquement hydrolysé à bas bruit en permanence. Ce C3 hydrolysé fixe le

facteur B. Ce complexe devient alors sensible au facteur D qui clive le facteur B en Ba (relargué dans le plasma) et en Bb qui reste fixé au C3. Ce complexe C3-Bb acquiert alors une fonction C3-convertase qui clive le C3 circulant. Ainsi de petites quantités de C3a et C3b sont formées en permanence. Ce système, en l'absence de pathogènes, est régulé par les facteurs régulateurs du système du complément.

Mais en présence de micro-organismes exogènes, le C3b possède un site de liaison thioesther qui se retrouve exposé après le clivage du C3 et qui se fixe à la membrane du micro-organisme. Ce C3b fixe à nouveau le facteur B, hydrolysé par le facteur D et forme ainsi la C3-convertase alterne (C3b-Bb). L'activité convertase est ici nettement plus importante que l'activité convertase de la C3-Bb.

Cette C3-convertase alterne membranaire est stabilisée par la properdine sérique qui vient se fixer sur celle-ci. Ce complexe produit une grande quantité de C3b, qui lui même s'associe au facteur B et ainsi de suite (boucles d'amplification). La C3-convertase alterne fixe également un C3b pour donner la C3b-Bb-C3b ou C5-convertase alterne stabilisée elle aussi par la properdine. La voie effectrice sera alors initiée.

La deuxième manière d'initier cette voie est l'activation par la properdine qui reste aujourd'hui hypothétique (n'a été démontrée que *in vitro*). La properdine serait capable de se fixer sur des membranes artificielles, des cellules nécrotiques et sur certains pathogènes (*Neisseria*). Cette hypothèse se retrouve confirmée lors de défauts de la voie Alterne qui conduisent cliniquement à des infections fréquentes et répétées à *Neisseria*. Cette properdine fixée serait capable de lier le C3b et le facteur B, hydrolysé par le facteur D, formant un complexe C3b-P-Bb agissant comme une C3-convertase.

Le dernier moyen d'initiation est l'activation par les protéases. En effet certaines protéines de la coagulation peuvent activer ou stabiliser certains composants de la voie alterne. Ainsi le lien entre coagulation et inflammation est à nouveau précisé.

Tous ces moyens aboutissent à l'activation de la voie jusqu'à la voie effectrice.

La voie alterne est dépendante du magnésium.

Notons également que la voie classique active la voie alterne. En effet le C3b produit par la voie classique peut se retrouver initiateur de la voie Alterne. Ainsi la voie Alterne amplifierait la voie Classique et contribuerait largement à l'initiation de la voie Effectrice commune (8).

1-2-4) La voie Effectrice

Les trois voies d'activation aboutissent à la formation des C5-convertases classique et alterne. Ces C5-convertases clivent le C5 circulant en C5a (une anaphylatoxine) et C5b qui s'ancre dans la membrane cible et sert de site de fixation pour tous les composants suivants de la cascade. Le C5b recrute le C6, le C7, puis subit une modification conformationnelle qui permet au C7 de s'insérer dans la membrane cible. Puis le C8 est recruté, change de conformation et devient la première protéine transmembranaire de la cascade. Enfin le C9 est recruté et s'oligomérisse (ces protéines devenant également transmembranaires) formant un pore dans la membrane. Ainsi un complexe C5b-C6-C7-C8-(C9(n)) appelé complexe d'attaque membranaire se forme et induit un passage de liquide extra-cellulaire aboutissant à la lyse osmotique du micro-organisme cible.

	Voie classique	Voie des lectines	Voie alterne	Voie effectrice
Protagonistes	IgM, IgG, C1, C2, C3, C4, C5.	MBLs, MASPs, C2, C4.	C3, C5, Facteur B, Facteur P.	C6, C7, C8, C9.
Initiation	Reconnaissance des complexes immuns par le complexe C1q.	Reconnaissance des glucides à la surface des parois et membranes par les MBLs.	Reconnaissance de parois et membranes de pathogènes.	Reconnaissance du C5b fixé sur la membrane par le C6.
C3 convertases	C4b-C2a		C3b-Bb	
C5 convertases	C4b-C2a-C3b		C3b-Bb-C3b	

Tableau 1: Les voies d'activations et la voie effectrice du système du complément.

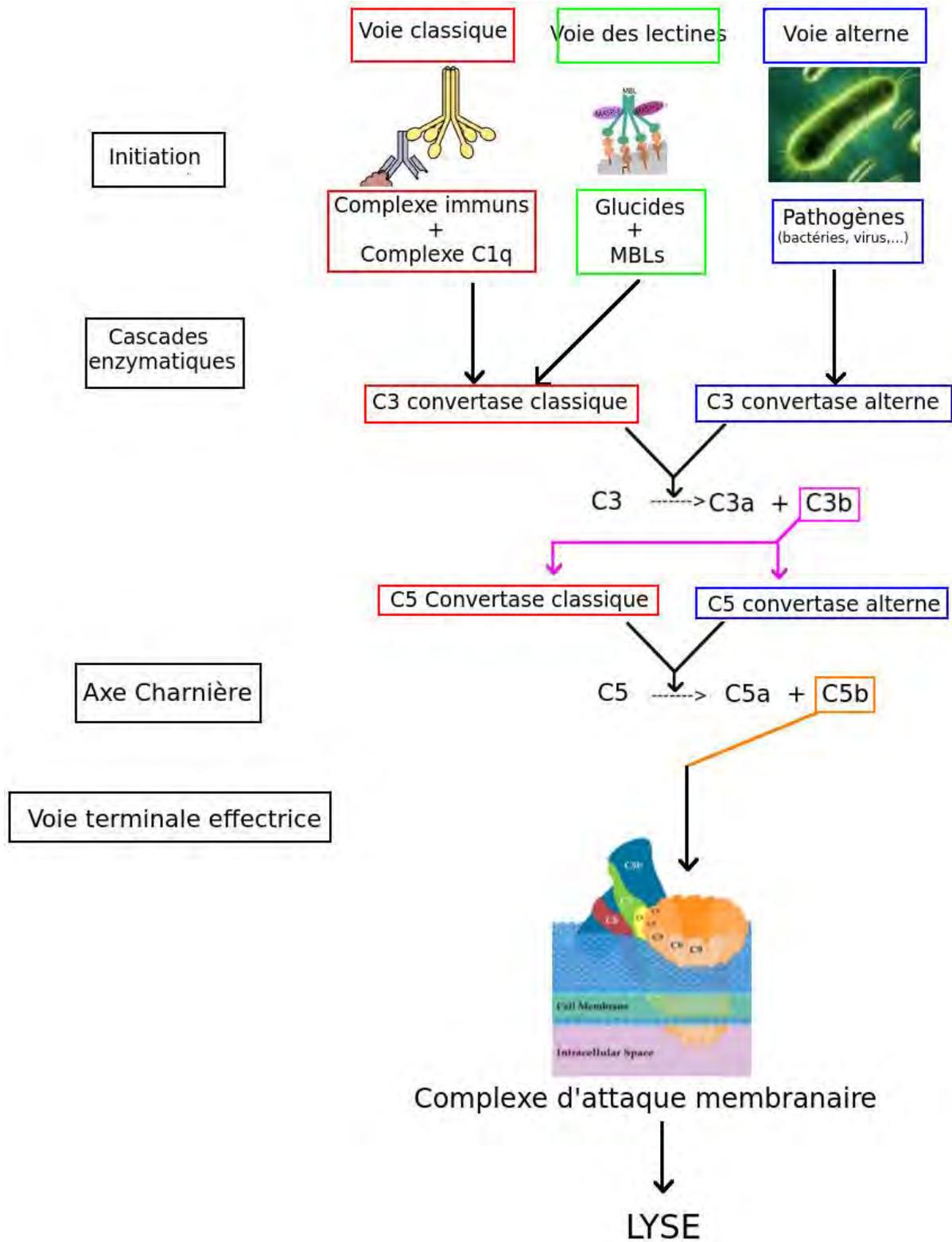


Figure 1: Les voies d'activation et la voie effectrice du système du complément.

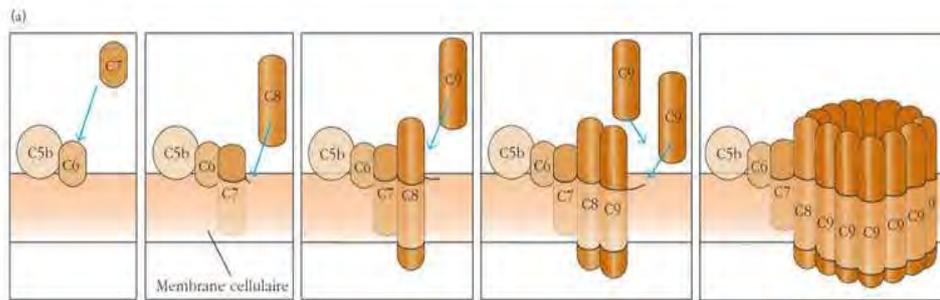


Figure 2: La cascade terminale et effectrice du système du complément (6).

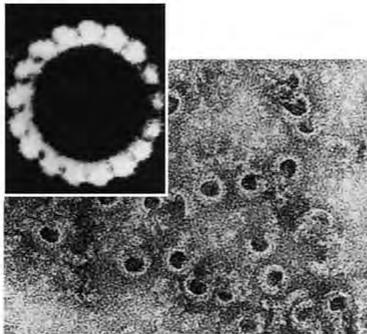


Figure 3: Le complexe d'attaque membranaire en microscopie électronique (6).

1-3) Rôles du système du complément (6)

Les rôles du système du complément peuvent être classés en trois grandes activités principales. Le système du complément est principalement impliqué dans la réponse anti-infectieuse de l'organisme, mais, à travers ce rôle et en particulier en situation pathologique il peut contribuer aux pathologies auto-immunes ou aux pathologies cancéreuses. Il intervient également au cours du développement embryonnaire.

1-3-1) Rôle de défense innée contre les infections

L'opsonisation de micro-organisme, qu'ils soient bactériens, fongiques ou viraux, ou de cellules, infectées par des agents pathogènes, par le C4b et surtout le C3b fixés de façon covalente à la membrane de ceux-ci induit un véritable enrobage de cette membrane par ces facteurs. Ainsi, la reconnaissance par les phagocytes, la phagocytose en elle-même et l'internalisation seront facilitées. Il en va de même pour les MBLs fixés sur les lectines.

Cette opsonisation, non-spécifique du micro-organisme, est de loin le phénomène majoritaire qui permet la défense contre les infections.

De plus, Le complexe d'attaque membranaire permet la lyse de ces mirco-organismes ou cellules. Ce complexe d'attaque membranaire, après insertion dans la paroi du micro-organisme, ou la membrane d'une cellule, crée un pore permettant la communication entre les compartiments intra- et extra-cellulaires, avec une circulation libre des ions et des petites molécules. Cette communication crée un choc osmotique et un appel de liquide extra-cellulaire dans le mirco-organisme ou la cellule qui ne sera plus capable de maintenir son intégrité, aboutissant à une lyse de l'ensemble.

Il a récemment été démontré que le complexe d'attaque membranaire, chez des cellules eucaryotes, provoquait plutôt une mort cellulaire programmée de type apoptotique, mais ne correspondant pas à toutes les caractéristiques biochimiques de celle-ci. Un pore plus petit, composé de moins de sous-unités C9, provoque un afflux d'ions calcium dans la cellule. Ce nouveau type de mort cellulaire a été nommé nécrose apoptotique. Il est important de noter que ce complexe d'attaque membranaire est essentiellement actif contre les infections à *Neisseria*.

Le dernier axe lié à cette défense anti-infectieuse est l'induction d'une inflammation et d'un chimiotactisme des leucocytes par les anaphylatoxines générées tout au long des cascades d'activation. En effet, des récepteurs pour ces anaphylatoxines (tableau 2) sont présents à la surface des leucocytes, des cellules endothéliales et des plaquettes. Ces récepteurs permettent de faciliter la diapédèse, la dégranulation, l'induction de la phase aiguë de l'inflammation, l'induction du métabolisme oxydatif des neutrophiles, l'élimination des complexes immuns, la phagocytose, et un chimiotactisme des neutrophiles.

1-3-2) Rôle d'interface entre l'immunité innée et l'immunité adaptative

Le système du complément module l'activité de la réponse immunitaire adaptative par de nombreux mécanismes, dont la plupart sont encore mal connus.

La réponse anticorps se compose de la réponse des anticorps eux-mêmes, et comme le suggère le nom de système du complément, les fragments, ou les sous fragments protéolytiques du complément augmentent cette réponse par l'opsonisation et en marquant (Tag) l'antigène ou le complexe immun de manière à ce qu'ils puissent être reconnus par les cellules immunitaires, notamment les phagocytes.

De plus, le récepteur CD21 des lymphocytes B peut fixer le fragment C3 du système du complément, lié à un antigène, si cet antigène est déjà reconnu par une immunoglobuline produite par ce lymphocyte B. Le récepteur CD21 agit comme un co-récepteur du récepteur des cellules B (BCR). Le nombre d'antigènes nécessaire pour activer le lymphocyte B s'en voit nettement amoindri (facteur de dix à mille).

Le système du complément joue également un rôle sur la mémoire immunitaire. En effet l'activation du BCR aidé de CD21 permet de générer une population de cellules mémoires.

Outre cela, les cellules présentatrices de l'antigène possèdent également de nombreux récepteurs aux composants du système du complément qui vont leur permettre une migration vers le site de l'infection, une phagocytose de l'antigène facilitée et une production d'interleukines (en particulier IL-12) qui vont orienter la différenciation des lymphocytes T vers un phénotype TH1, c'est-à-dire un lymphocyte avec un rôle d'immunité cellulaire. Ainsi le complément favorise la présentation de l'antigène et augmente la réponse macrophagique pour une reconnaissance et une phagocytose accrue des cellules infectées.

Les effets directs du complément sur les lymphocytes T restent à élucider. En effet, des expériences ont montrées certains déficits des lymphocytes T si le complément est muté chez la souris, mais les mécanismes restent inconnus.

1-3-3) Rôle de contraction de la réponse immunitaire

A la fin de la réponse immunitaire adaptative, l'organisme doit retrouver une homéostasie. Ainsi, pour éviter un excès du processus inflammatoire et un excès de destruction des tissus initialement infectés, la plupart des lymphocytes et des plasmocytes obtenus lors de la réponse adaptative entrent en apoptose. Ainsi, les complexes immuns et les corps apoptotiques des cellules infectées et des cellules lymphocytaires doivent être éliminés sans générer une autre réponse immunitaire spécifique. Certaines pathologies sont dues à un défaut de cette phase de contraction et conduisent à une réponse auto-immune ou à une inflammation multifocale.

L'acteur majeur de cette élimination est le C1q qui, se fixant sur l'ADN des corps apoptotiques ou sur les complexes immuns résiduels, initie la voie classique ou réalise un marquage pour les phagocytes. Le C3b intervient également en se fixant sur les complexes immuns. Ce C3b fixé est ensuite reconnu par le récepteur du système du complément CR1 présent à la surface des globules rouges et provoque l'internalisation du complexe. Le cycle de renouvellement des globules rouges va par suite provoquer la phagocytose des globules rouges contenant ces complexes immuns stockés grâce aux macrophages spléniques.

Un récepteur membranaire de régulation du complément, le CD46, est impliqué dans la régulation et dans l'élimination des protéines activées du complément. Mais, de plus, le CD46 a un rôle d'orientation des lymphocytes T vers un phénotype régulateur, diminuant sa sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (9).

Le système du complément a donc de nombreux rôles et est au cœur de l'immunité en assurant d'une part la réponse innée et, d'autre part en faisant le lien avec l'immunité adaptative. De plus, il permet le retour à l'homéostasie en contractant la réponse de l'hôte et en dégradant les produits de ses phases d'activation.

Ce système est régulé par de nombreux mécanismes.

Activité	Composants du complément impliqué
<u>Défense innée contre les infections</u>	
Lyse des membranes des bactéries et des cellules	Complexe d'attaque membranaire
Oponisation	C4b et C3b
Induction de l'inflammation et chimiotactismes des anaphylatoxines	C3a, C4a, C5a et leurs récepteurs leucocytaires
<u>Interface entre l'immunité innée et l'immunité adaptative</u>	
Augmentation de la réponse anticorps	C3b, C4b et leurs fragments protéolytiques fixés sur les complexes immuns et les antigènes, les récepteurs de C3 sur les cellules immunitaires
Augmentation de la mémoire immunitaire	C3b, C4b et leurs fragments protéolytiques fixés sur les complexes immuns et les antigènes, les récepteur pour les composants du complément à la surface des cellules dendritiques
Augmentation de la présentation antigénique	MBL, C1q, C3b, C4b et C5a
Effets potentiels sur les lymphocytes T	C3, C3a, C3b, C5a
<u>Phase de contraction de la réponse immunitaire</u>	
Élimination des complexes immuns des tissus	C1, C2, C4, fragments de C3 et C4
Élimination des cellules apoptotiques	C1q, fragment de C3 et C4
Induction des lymphocytes T régulateurs	CD46

Tableau 2: Les trois activités principales du complément mises en jeu dans la défense contre les infections (6).

1-4) Régulations du système du complément (6) (10)

L'activation et la contraction du système du complément sont finement régulées. En effet, ce système produit des fragments protéiques qui peuvent avoir une activité biologique. Deux

types de mécanismes de régulation sont décrits, les mécanismes de régulation généraux et passifs d'un côté et les mécanismes de régulation spécifiques et actifs de l'autre.

1-4-1) Les mécanismes généraux et passifs

Ces mécanismes fonctionnent de façon permanente. Le premier est dû à une instabilité des produits du complément, qui peuvent être stabilisés dans certaines conditions par un mécanisme de régulation positif (par exemple la C3-convertase alterne stabilisée par la properdine). Ces produits, parfois formés spontanément, sont assez rapidement dégradés. De plus, les cellules de l'hôte incorporent des protéases circulantes dans leur membrane plasmique qui dégradent le C3b, ces protéases se fixant beaucoup moins à la surface des pathogènes.

Ainsi les protéines du système du complément sont instables, et celles qui se fixeraient sur les cellules de l'hôte seraient rapidement dégradées.

1-4-2) Les mécanismes spécifiques et actifs

Ils se composent d'inhibiteurs spécifiques qui reconnaissent avec une forte affinité les protéines et les sous produits du système du complément et les dégradent.

Le premier d'entre eux est le C1-inhibiteur ou serpine. Il intervient sur les premiers stades de la voie Classique et de la voie des Lectines, en dissociant le complexe C1q et certains complexes MASP. Ainsi ces deux voies ne peuvent être initiées.

Le deuxième groupe est un ensemble de protéines membranaires ou solubles qui permettent la dissociation des C3-convertases classique et alterne. Ces protéines sont nommées Decay Accelerating Factor (DAF) (ou CD55), Complement Receptor 1 (CR1), C4 Biding Protein (C4BP) (seulement pour la convertase classique) et facteur H (seulement pour la convertase alterne). Le C3b et le C4b peuvent eux être dégradés par le facteur I associé à des co-facteurs: le CD46, le CR1, le facteur H (pour le C3b) et le C4BP (pour le C4b).

A un autre niveau, des inhibiteurs du complexe d'attaque membranaire peuvent empêcher la fixation des sous-fragments C9 ainsi que leur polymérisation. Ces inhibiteurs solubles sont la

protectine, la vitronectine et le CD59.

Enfin le dernier palier de contrôle est constitué par la dégradation des anaphylatoxines par des carboxypeptidases.

Tous ces facteurs de régulation permettent un contrôle fin de ce système par l'organisme afin qu'il ne s'emballe pas, ce qui serait très délétère. Des pathologies peuvent également survenir lorsque ces mécanismes d'inhibition sont défectueux.

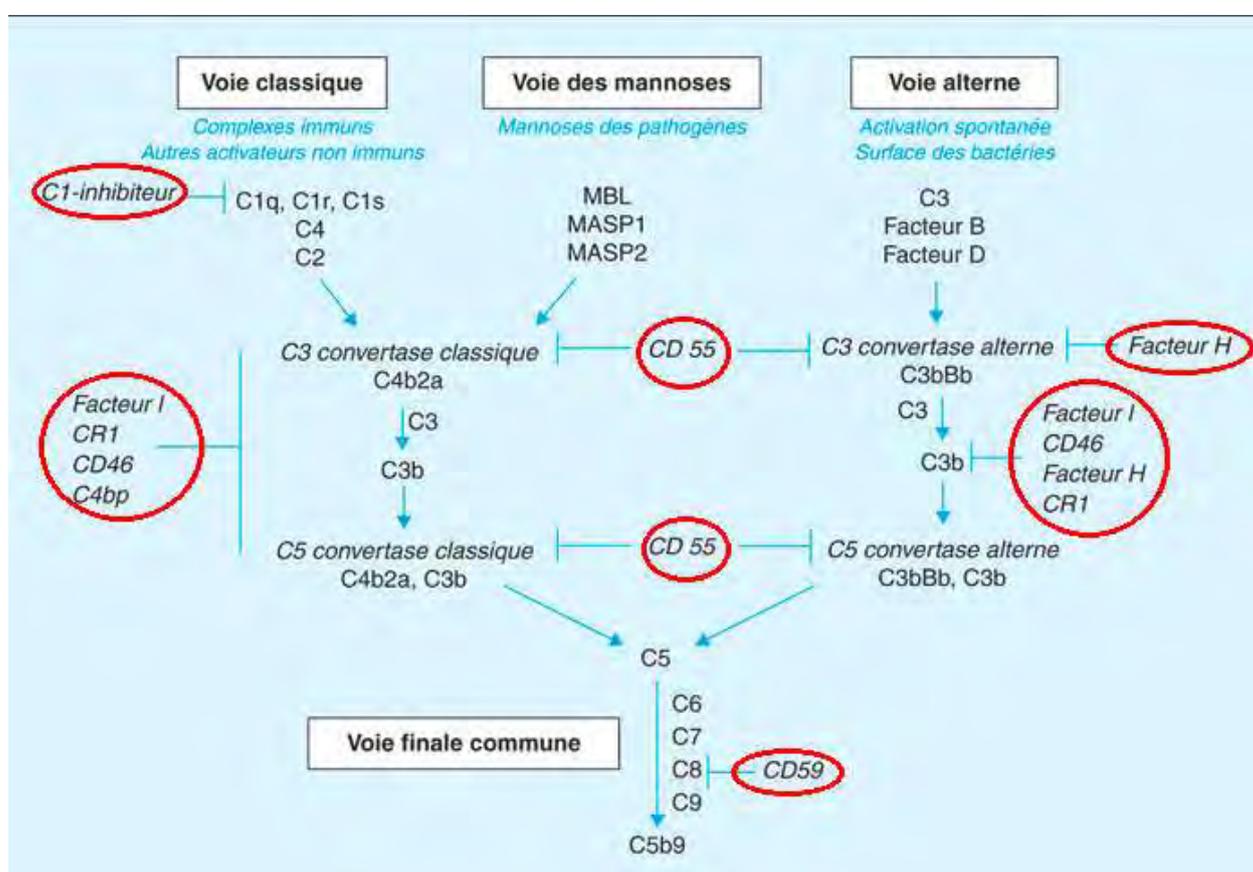


Figure 4: Les facteurs de régulation du système du complément (15).

Protéines	Phase fluide ou membranaire	Voie d'activation impliquée	Fonction
C1-inhibiteur	Fluide	Voies classique et des lectines	Induit la dissociation et l'inhibition de C1r2s2 de C1q; inhibiteur de sérine protéase.
DAF (CD55)	Membranaire	Voies classique, alterne et des lectines	Accélère la dissociation des C3 convertases classique et alterne.
CR1	Membranaire	Voies classique, alterne et des lectines	Prévient la formation et accélère la dissociation des C3 convertases classique et alterne.
C4BP	Soluble	Voies classique et des lectines	Prévient la formation et accélère la dissociation de la C3 convertase classique. Co-facteur du facteur I pour la dégradation de C4b.
Facteur H	Soluble	Voie alterne	Prévient la formation et accélère la dissociation de la C3 convertase alterne. Co-facteur du facteur I pour la dégradation de C3b.
Facteur I	Soluble	Voies classique, alterne et des lectines	Sérine protéase, clive C4b et C3b à l'aide des co-facteurs CD46, CR1, Facteur H, C4BP.
CD46	Membranaire	Voies classique, alterne et des lectines	Co-facteur du facteur I pour la dégradation de C4b et C3b.
Protéine S ou vitronectine	Soluble	Toutes les voies	Se lie au complexe C5b-C6-C7 soluble et prévient l'insertion dans la membrane cellulaire de l'hôte.
Protectine	Membranaire	Toutes les voies	Se lie au complexe C5b-C6-C7-C8 sur les cellules de l'hôte, bloquant la fixation de C9 et la formation du complexe d'attaque membranaire.
CD 59	Membranaire	Toutes les voies	Empêche la formation du complexe d'attaque membranaire
Carbopeptidase N,B et R	Soluble	Anaphylatoxines issues de toutes les voies	Clive et inactive les anaphylatoxines C3a et C5a

Tableau 3: Les protéines impliquées dans la régulation de l'activité du système du complément (6).

1-5) L'exploration du système du complément

L'exploration du système du complément comporte deux volets. Le premier consiste en un dosage des fractions circulantes du complément, celles-ci pouvant être en excès ou en carence. Le deuxième volet ne dose pas simplement des quantités d'antigènes mais consiste en un test fonctionnel, dosant l'activité du complément, c'est à dire sa capacité à s'activer. Les indications principales de ces explorations sont certaines infections ou certaines manifestations systémiques (maladies auto-immune et certaines atteintes rénales).

1-5-1) Le dosage des fractions du système du complément (15)

Il est possible de doser la quasi-totalité des fractions du système du complément. Cependant, le bilan initial de routine comprend le dosage des fractions C3 et C4 ainsi que le dosage fonctionnel (l'activité) de la voie classique.

Ainsi, le C3 et le C4 sont dosés habituellement lorsqu'un déficit congénital ou un déficit par consommation sont suspectés. Le C3 reflète le stock disponible pour l'activation de la cascade par toutes les voies d'activations. Le C4, lui ne représente que le stock pour la voie classique et la voie des lectines. Ce panel initial peut être enrichi d'autres tests si ces valeurs ne coïncident pas avec l'activité retrouvée.

Le C5, par exemple, permet de doser l'initiation de la voie effectrice commune. Le dosage des fractions C6, C7, C8 et C9 est réalisé en cas de suspicion de déficit en complexe d'attaque membranaire.

Le dosage des inhibiteurs, ou des facteurs stabilisateurs du complément est également intéressant pour préciser le défaut de contrôle des voies impliquées.

En pratique courante, les techniques de référence pour mesurer les fractions C3 et C4 ou les inhibiteurs (C1-inhibiteur) du système du complément sont des techniques immunologiques: la néphélométrie et la turbidimétrie. Ces techniques de laboratoire permettent de mesurer la concentration d'une particule dans une solution. Des anticorps précipitent la particule d'intérêt et la diffusion de la lumière s'en retrouve modifiée. La turbidimétrie mesure la lumière transmise

par l'échantillon tandis que la néphélométrie mesure la lumière diffusée par celui-ci. Ceci permet de quantifier la concentration de la particule d'intérêt dans le plasma d'un individu (11).

Pour les autres composants, les réactifs pour pratiquer une technique par néphélométrie ou turbidimétrie n'étant pas commercialisés, des techniques par "Enzyme-linked immunoabsorbent assay" (ELISA) ou d'immunodiffusion radiale sont réalisées.

Les techniques ELISA sont des tests immunoenzymatiques. Des puits sont revêtus d'anticorps reconnaissant spécifiquement le composant à doser (antigène). L'échantillon à doser est déposé dans un puits. Après incubation, le puits est rincé afin d'éliminer l'échantillon, l'antigène à doser étant resté fixé sur les anticorps. Un deuxième anticorps reconnaissant lui aussi l'antigène en question est ensuite placé dans le puits. Ces anticorps sont couplés à une enzyme. Après un deuxième rinçage, le substrat de l'enzyme est placé dans le puits. Après incubation, le substrat est dégradé en produit qui vient colorer la solution. Une mesure de la densité optique par spectrophotométrie révèle de manière semi-quantitative la concentration en antigène de l'échantillon en se reportant à une gamme de calibration.

L'immunodiffusion radiale repose sur la technique de Mancini. Une gélose contient des anticorps spécifiques pour le composant à doser (antigène). L'échantillon est placé dans des puits ménagés dans la gélose. Lors de l'incubation, l'échantillon diffuse et l'antigène se trouve en présence de l'anticorps. A l'équilibre, lorsque le rapport de la concentration entre les antigènes et les anticorps est optimal, la réaction immune se produit et des complexes immuns se forment. Ces complexes immuns précipitent et viennent opacifier la gélose, formant des anneaux concentriques autour des puits dont le diamètre permet de déterminer la concentration de l'antigène dans la solution en se reportant à une gamme de calibration.

Les valeurs normales sont pour le C3 entre 800 et 1800 mg par litre de plasma, entre 150 et 450 mg par litre de plasma pour le C4 et entre 90 à 320 mg par litre de plasma pour le facteur B.

1-5-2) Le dosage de l'activité du complément (15) (16) (17) (15)

Le dosage de l'activité du système du complément se fait par des tests fonctionnels. Ces tests reposent tous sur un même principe: la capacité des fractions du complément présentes dans

l'échantillon (à savoir le plasma) à tester à lyser des particule par formation du complexe d'attaque membranaire. Cette lyse s'accompagne d'une modification de la densité optique de la solution.

Le test de référence détermine le "Complement Haemolytic 50" (CH50) ou le Temps hémolytique 50 (TH50). Ce test utilise des globules rouges de mouton qui, précédemment sensibilisés par un anticorps, subissent la cascade d'activation classique du système du complément et la voie effectrice. Ces cascades entraînent la formation du complexe d'attaque membranaire sur les globules rouges et une lyse de ces derniers. La solution de globules rouges va alors s'éclaircir et la densité optique diminue avec la lyse des globules rouges. La CH50 permet de déterminer la concentration de plasma engendrant une lyse de 50% des hématies, tandis que la TH50, plus rapide à réaliser, détermine le temps nécessaire pour lyser 50% des hématies. Ce temps est inversement proportionnel à la quantité de fractions du complément actives. Après calcul par rapport à une courbe de calibration, l'activité en pourcentage est obtenue. Ce pourcentage correspond au pourcentage d'activité par rapport à un individu sain.

Le test déterminant l'"Alternative Pathway 50" (AP50) utilise le même principe. Il permet de mesurer la concentration ou le temps nécessaire pour lyser 50% des globules rouges de lapin non sensibilisés via la voie alterne et la voie terminale. L'activité en pourcentage suit la même logique.

Le dernier test est plus récent mais moins précis, surtout dans certaines gammes d'activités (12). Ce test utilise des liposomes qui sont revêtus d'un antigène et qui contiennent une enzyme. Un réactif contient des anticorps dirigés contre l'antigène de surface et le substrat de l'enzyme. Lorsque l'échantillon est placé dans la solution, le système du complément s'active au contact des complexes immuns à la surface du liposome et entraîne sa lyse. Ce dernier libère ainsi l'enzyme qu'il contient qui va transformer le substrat en produit modifiant la densité optique, et par suite les valeurs d'activités sont déterminées.

D'autres techniques (ELISA , Immunodiffusion radiale) permettent également de doser l'activité du système du complément. La cytométrie de flux ou les explorations génétiques peuvent compléter le bilan.

Les valeurs normales des activités sont comprises entre 60% et 130% (ou 70% et 120%/130% selon les auteurs) pour la CH50 et entre 70% et 130% (ou 80% et 120% selon les auteurs) pour l'AP50 (13) (14).

1-6) Variations physiologiques et pathologiques du système du complément

1-6-1) Variations physiologiques (6) (21)

Il existe une variation allélique inter-individuelle et une variation intra-individuelle.

Au niveau inter-individuel, les taux de C4 varient. Le gène codant cette fraction existe en deux à quatre copies. De plus, deux isoformes sont présentes: le C4A et le C4B. Les différences de prévalence des pathologies lorsque peu de copies du gène sont présentes (associée avec un taux plasmatique faible) révèle une prévalence de Lupus Erythémateux Disséminé plus importante, tandis que les individus possédant un taux de C4B plus faible par rapport au C4A ont une susceptibilité augmentée aux infections.

Les taux évoluent également au cours de la vie. Juste après l'accouchement, le nouveau-né possède moitié moins de fractions plasmatiques du système du complément qu'un adulte. A deux ans, avec la mise en place de l'immunité, ces taux se retrouvent supérieurs à ceux de l'adulte. Ce taux reste plus élevé jusqu'à la quatorzième année de vie. A la fin de la grossesse, le taux des fractions se voit également augmenté.

1-6-2) Variations pathologiques (6)

Les variations pathologiques des fragments du complément vont soit dans le sens d'un déficit, soit dans le sens d'une augmentation.

Les déficits en fractions du système du complément sont dus soit à un défaut de production, soit à une augmentation de la consommation du système, ou soit à une destruction des fractions.

Le premier point s'observe lors d'insuffisances hépatiques (lieu de biosynthèse de plus de 95% des fractions du système) ou nutritionnelles. La consommation excessive engendre une baisse des taux lors d'infections, de maladies inflammatoires ou auto-immunes. Une fuite des

éléments peut également faire baisser leurs taux plasmatiques, par exemple chez les grands brûlés ou en cas de protéinuries sévères.

Un défaut intrinsèque ou structurel d'un composant peut également survenir, diminuant sa quantité par exemple par une stabilité diminuée (défaut congénital).

Une augmentation des fractions plasmatiques du complément s'observe lors d'une augmentation de la synthèse ou d'un défaut de régulation. Cette augmentation de synthèse peut se retrouver dans des contextes infectieux ou inflammatoires. Les défauts de régulation sont d'origine génétique ou dus à des auto-anticorps dirigés contre les inhibiteurs.

2) Les pathologies du système du complément et leurs manifestations bucco-faciales

Les pathologies de ce système ont des retentissements importants au niveau général la plupart du temps. Les quatre grands types de pathologies sont les suivants: des pathologies auto-immunes, des pathologies rénales, des infections et des angio-oedèmes. Plus la dysfonction a lieu tôt dans la cascade, plus les retentissements sont importants. (15) (18)

2-1) Les déficits de la voie classique

Les déficits d'un des composants précoces de la voie classique (que ce soit le C1q, le C1r, le C1s, le C4 ou le C2) augmentent la prévalence de lupus érythémateux disséminé, de glomérulonéphrite, de vascularites, et d'infections à germes pyogènes.

2-1-1) Le Lupus érythémateux disséminé (21)

Le chef de file des pathologies auto-immunes dues à un défaut du système du complément est le Lupus érythémateux disséminé où des dépôts de complexes immuns dans les tissus, à divers endroits, entraînent des inflammations dispersées dans l'ensemble de l'organisme. Dans cette pathologie, le complément ne joue plus son rôle d'élimination.

Cette pathologie entraîne la plupart du temps lors de phase aiguë un état fébrile, une fatigue et un manque d'appétit. L'inflammation disséminée atteint bien souvent les yeux et engendre une sécheresse oculaire. Dans la plupart des cas, une arthrite symétrique des extrémités des membres est présente. Des atteintes rénales, neurologiques, une gêne respiratoire ou une difficulté à la respiration peuvent être retrouvées. Des manifestations cutanées sont souvent

présentes au niveau des membres et du torse.

Manifestations bucco-faciales:

Une rougeur en forme d'aile de papillon au niveau du visage englobant les pommettes, le nez et les yeux est la manifestation la plus caractéristique d'un lupus érythémateux disséminé. La racine latine du terme "lupus" évoque d'ailleurs cette manifestation. Ces éruptions disparaissent à la fin de la poussée. Des manifestations chroniques en forme d'anneaux ou de desquamations peuvent également être présentes sur la face, le cuir chevelu ou les oreilles.

Au niveau buccal, des ulcérations roses sur le palais ou le voile du palais peuvent apparaître (atteint également le nez).

Une Alopécie est associée.



Figure 5: Photographie d'une patiente atteinte de Lupus érythémateux disséminé, portant l'éruption cutanée faciale caractéristique de la maladie (19).



(a)



(b)

Figures 6: Photographie de lésions cutanées chroniques chez des patients atteints de Lupus érythémateux disséminé, au niveau de l'angle mandibulaire droit (a) et du cuir chevelu (b) (20).



Figure 7: Photographie d'ulcérations palatines chez un patient souffrant de Lupus érythémateux disséminé (20).

2-1-2) La glomérulonéphrite (23)

Les mécanismes provoquant cette pathologie complément-induite restent les mêmes que pour le Lupus érythémateux disséminé.

Les signes cliniques sont souvent discrets. Parfois, cette pathologie est totalement asymptomatique. Une hypertension, des nausées, des vomissements, des malaises respiratoires, des maux de tête, un aspect mousseux ou rouge brun foncé de l'urine sont parfois présents. Les mains et les pieds peuvent être oedématisés.

Manifestations faciales:

Le visage et les yeux peuvent être oedématisés. Ceci se retrouve surtout chez l'enfant.



Figure 8: Photographie d'un enfant présentant des œdèmes au niveau palpébral dûs à une glomérulonéphrite (22).

2-1-3) Les vascularites systémiques (26) (27) (28)

Les mécanismes provoquant ces pathologies complément-induites restent les mêmes que pour le Lupus érythémateux disséminé.

Les vascularites systémiques sont un groupe de pathologies atteignant les vaisseaux sanguins. Il se présente sous diverses formes selon les vaisseaux atteints. Une inflammation de la paroi du vaisseaux entraîne un rétrécissement voire une obstruction des vaisseaux en question.

Cette pathologie pouvant se présenter sur la majorité des vaisseaux, les vascularites regroupent un très grand nombre de pathologies tout à fait différentes.

Les premiers signes de la pathologie ne sont pas très spécifiques. Un état fébrile, une fatigue générale, un amaigrissement, une perte d'appétit et des douleurs musculo-articulaires initient habituellement la maladie. Puis, selon l'organe atteint, des signes plus spécifiques peuvent apparaître en quantité variable selon les individus.

Une souffrance rénale pouvant aller jusqu'à l'insuffisance, une inflammation des alvéoles pulmonaires se manifestant par une gêne respiratoire, une toux voire des crachats sanguinolants, une myalgie, une arthralgie avec les articulations inflammées, des purpura au niveau des membres inférieurs la plupart du temps cicatrisant sous formes d'ulcérations, des atteintes intestinales plus ou moins sévères allant jusqu'à la perforation intestinale et des atteintes cardiaques ou neurologiques graves peuvent également être présentes.

Manifestations bucco-faciales:

- Au niveau oculaire, des douleurs, une rougeur voire une baisse de l'acuité visuelle témoignent d'une inflammation des yeux. Cette inflammation peut toucher toutes les composantes oculaires: sclérite, kératite et uvéite.

- Au niveau de l'oreille, une surdité peut apparaître.

- Au niveau facial, une sinusite est très souvent associée à ce type de pathologie. Elle peut engendrer une rhinorrhée, un épistaxis, une sensation de nez bouché voire une obstruction nasale, des croûtes plus ou moins sanguinolantes lors du mouchage, une perforation du septum nasal ou des polypes et des troubles de l'odorat.

Une pathergie voire des réactions cutanées ressemblant à des poussées acnéiques peuvent survenir.

- Au niveau buccal, la vascularite la plus visible et connue est la maladie de Behcet. Des aphtes buccaux sont présents dans la quasi-totalité des cas.

Des aphtes génitaux peuvent également être présents. (24)

La maladie de Kawasaki a également des manifestations buccales. La langue peut être rouge, framboisée et les lèvres peuvent être rouges et fissurées. Cette pathologie apparaît chez le

jeune enfant. (25)



Figure 9: Photographie d'ulcérations palatines chez un patient atteint de la maladie de Behcet (29).



Figure 10: Photographie de lèvres rouges et fissurées chez un enfant atteint de la maladie de Kawasaki (30).

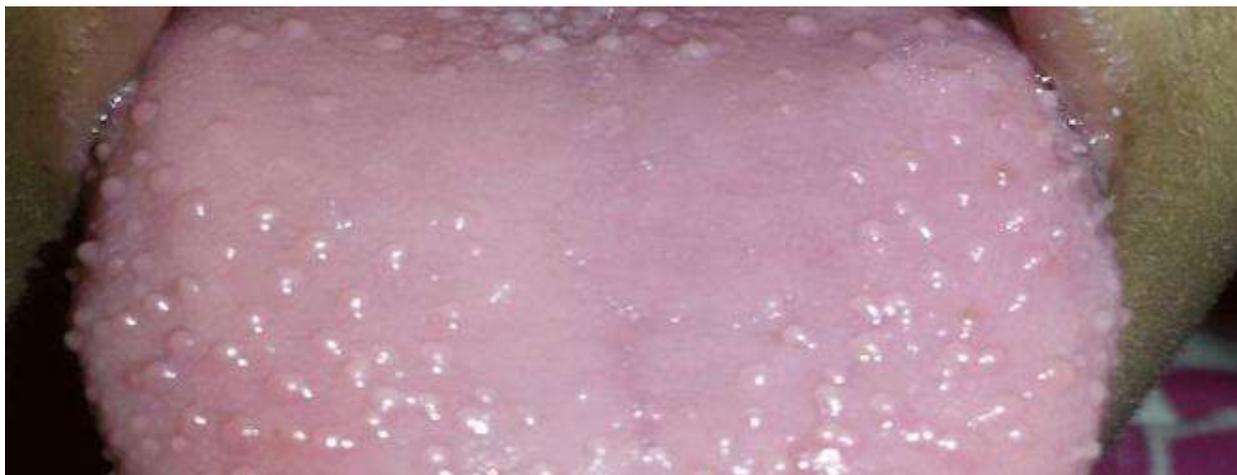


Figure 11: Photographie de langue framboisée, ici peu rouge mais très vésiculeuse (31).

2-1-4) Les infections à germes pyogènes (32) (33) (34)

Ces infections représentent une tranche très large de pathologies. Il est difficile de décrire toutes les infections à germes pyogènes, cependant, nous donnerons ici les grandes classes de ces infections.

L'Encyclopédie Larousse donne la définition suivante de pyogène: "Qualifie une bactérie capable de provoquer une accumulation locale de polynucléaires neutrophiles altérés se traduisant par la formation de pus."

Ainsi, une infection à germes pyogènes peut englober toutes les infections bactériennes se manifestant sous forme d'un abcès, d'un empyème ou d'un phlegmon.

L'encyclopédie Larousse donne les définitions suivantes:

- Abcès: "Collection de pus constituée sous forme d'une tuméfaction fluctuante aux dépens des tissus sains."
- Empyème: "Amas de pus dans une cavité naturelle"
- Phlegmon: "Inflammation aiguë ou subaiguë du tissu conjonctif sous-cutané ou profond."

Ainsi, que le pus soit encapsulé dans un abcès, qu'il se propage au dépend d'un tissu ou dans une cavité, ces pathologies peuvent survenir dans tout l'organisme et toucher tous les tissus.

Bien que certaines de ces bactéries soient gram-positives, ce qui théoriquement leur confère une résistance à la lyse par le complexe d'attaque membranaire, cette augmentation de

prévalence prouve bien la participation du complément à leurs élimination.

Au niveau général, nous pourrions citer les infections d'inoculations, l'impétigo, la furonculose, la folliculite, les pleuropneumopathies, voire une bactériémie ou une septicémie.

Au niveau bucco-facial, il sera également difficile de faire une liste exhaustive de toutes les formes cliniques. Des Angines aux rhinopharyngites, des sinusites aux otites, des impétigos faciaux aux cellulites odontogènes ou non, des ostéites jusqu'aux abcès parodontaux, l'infectiologie bactérienne de la face est riche.

2-2) Les déficits de la voie alterne (18)

Les déficits de la voie alterne entraînent majoritairement des pathologies rénales. Le complément s'active à la surface de composants circulants (sanguin) par défaut de contrôle de cette voie. Le plus représentatif est le syndrome hémolytique et urémique où une hémolyse intravasculaire entraîne une dysfonction rénale. L'hémoglobinurie nocturne paroxystique est un autre exemple.

D'autres pathologies comme les glomérulonéphrites aiguës, les glomérulonéphrites membrano-prolifératives, le syndrome de Barraquer Simons ou des infections à *Neisseria meningitidis* ont une incidence plus forte lors de déficit de la voie alterne.

2-2-1) Les pathologies rénales (35) (36)

Toutes ces pathologies vont avoir les mêmes conséquences sur l'organisme, les conséquences d'une souffrance rénale, voire d'une insuffisance rénale si la maladie est avancée. Quand le rein n'assure plus sa fonction, le sang n'est plus épuré correctement, il en résulte une hypertension, une possible calcification de vaisseaux sanguins, un rachitisme chez l'enfant ou une ostéoporose chez l'adulte, une dénutrition et une anémie.

Au niveau bucco-facial, seules les conséquences de ces souffrances rénales et de leurs médications sont visibles, l'anémie entraînant une pâleur des muqueuses, l'ostéoporose une fragilité osseuse et potentiellement les calcifications de vaisseaux entraînant des insuffisances vasculaires.

De plus, une sécheresse buccale, des dépôts brunâtres et collants sur les muqueuses et les dents, une halitose avec une odeur ammoniacale, une stomatite ou une gingivo-stomatite, des parotidites ou sous-maxillites suppurées ou des parodontites sont plus fréquentes chez les insuffisants rénaux.

2-2-2) Le syndrome de Barraquer Simons (38) (39) (40) (41) (42)

Dans cette pathologie, où la physiopathologie réelle reste à élucider, la voie alterne du complément s'activerait à la surface d'adipocytes.

Le syndrome de Barraquer Simons ou Lipodystrophie céphalothoracique progressive est une pathologie rarissime qui apparaît pendant l'enfance principalement chez la fille. Une disparition progressive des tissus graisseux sous-cutanés de la moitié supérieur du corps commençant par le visage, puis le cou, les membres supérieurs et le thorax engendre un aspect squelettique du sujet atteint.

D'autres troubles d'ordre métaboliques, rénaux, épileptiques, myopathiques, mentaux ou auditifs peuvent survenir.

Manifestations bucco-faciales:

Cet aspect squelettique touchant uniquement la moitié supérieure du corps est facilement visible.



Figure 12: Photographie du faciès d'aspect squelettique chez un patient souffrant du syndrome de Barraquer Simons (37).

2-2-3) Les infections à *Neisseria meningitidis*

Nous reviendrons à cette pathologie dans la partie sur les déficits de la voie commune. La principale protéine déficiente impliquée dans ces méningites issues de la voie alterne est la properdine, ce qui engendre une augmentation des mêmes pathologies que dans les déficits de la voie effectrice.

2-3) Les déficits de la voie des Lectines (43) (44) (45)

Les déficits de la voie des Lectines, en particulier des MBLs, occasionnent également une fréquence augmentée de Lupus érythémateux disséminé. Outre cela, les déficits de cette voie voient une augmentation de la fréquence des infections en particulier chez le nourrisson et le jeune enfant, et en particulier des infections Oto-Rhino-Laryngées (ORL) et pulmonaires, réaffirmant le rôle de cette voie dans l'élimination de pathogènes.

D'autres infections sont également plus observées chez des patients atteints de ce type de déficit, par exemple la forme chronique de l'hépatite C.

Au niveau bucco-facial, nous noterons bien évidemment les infections ORL récurrentes, quelle qu'elles soient.

2-4) Les déficits de la voie commune (47) (48) (49)

La voie commune et terminale du complément permettant la formation du complexe d'attaque membranaire, les déficits de cette voie vont impliquer une fréquence augmentée d'infection à germes habituellement éliminés par ce complexe. Bien que les explications ne soient pas encore données à l'heure actuelle, il a été observé cliniquement que seules les infections à *Neisseria meningitidis* avaient une fréquence augmentée chez ces sujets, pointant le rôle primordial de cette voie et du complexe d'attaque membranaire dans le contrôle de *Neisseria meningitidis*.

Une infection à *Neisseria meningitidis* (méningocoque) occasionne des méningites, appelée Infections Invasives à Méningocoques (IIM). Cette bactérie, pourtant présente dans la flore des muqueuses de 5 à 10% de la population générale, ne provoque une IIM qu'avec une prévalence de 0,01% (pays industrialisés) à 1% (pays endémiques).

Les sujets atteints sont la plupart du temps jeunes. Dans un premier temps, une bactériémie voire une septicémie engendre un syndrome septicémique (fièvre, frisson, maux de tête, nausées, sudation), des purpura fulminants, associés parfois à une défaillance circulatoire et un coma. Dans un deuxième temps, l'infection se propage dans le Liquide Céphalo-Rachidien (LCR) engendrant un syndrome méningé spécifique (raideur de la nuque, léthargie, fièvre élevée, photophobie, trouble de la conscience voire coma).

Manifestations bucco-faciales:

Des purpura peuvent être visibles sur la face et les muqueuses. Des signes pharyngés sont également possibles, dans la mesure où l'inoculation de la bactérie s'effectue sur ce site. Plus généralement, des infections des voies aéro-digestives ou ORL peuvent être un facteur favorisant l'inoculation de cette bactérie.

Au cours de la phase de développement de la bactérie dans le LCR, un herpès naso-labial peut éventuellement apparaître et un trouble de l'audition peut être retrouvé.



Figure 13: Photographie de la manifestation d'un herpès naso-labial chez un enfant (46).

2-5) Les déficits des inhibiteurs du complément (52)

Les déficits en C1-inhibiteur occasionnent un emballement des phénomènes de la perméabilité vasculaire. Le C1-inhibiteur est responsable de l'inhibition de l'activation de la C1-estérase mais aussi de facteurs impliqués dans la coagulation, dans la fibrinolyse et dans le système des kinines. Ces systèmes s'emballant par un défaut de contrôle, la quantité de kinines augmente et la perméabilité vasculaire permet des formations d'angio-œdèmes dans l'ensemble du corps. (50)

Ces formes d'angio-œdème apparaissent la plupart du temps pendant l'enfance, évoluant par crises (une crise de un à quatre jours par mois dans la majorité des cas). L'intensité et la topographie sont variables. Ces œdèmes peuvent être sous-cutanés et muqueux, mais également viscéraux avec des symptômes dues aux déficits des organes atteints.

Les œdèmes sous-cutanés sont blancs et ne prennent pas le godet, touchent le visage et

les extrémités. Ces œdèmes sont asymétriques. Une possible éruption cutanée peut être présente sous forme d'érythèmes.

Manifestations bucco-faciales:

Les angio-œdèmes héréditaires apparaissent la plupart du temps au niveau facial. La déformation du visage est assez impressionnante.

Au niveau buccal, tous les tissus peuvent être touchés, la langue et la luette pouvant engendrer une difficulté à respirer. La forme pharyngée étant la plus alarmante du fait qu'elle entame grandement le pronostic vital.

Cette forme d'angio-œdème est la plupart du temps associée à une parodontite chronique chez les patients. (8) (52)

Il est important de noter que ces crises d'angio-œdèmes sont souvent provoquées, et que des interventions chirurgicales ORL ou dentaires peuvent induire ces crises. Il faut donc administrer un traitement permettant de supplémenter ces patients en C1 inhibiteur avant le geste si son état est connu.



Figure 14: Photographie d'une patiente présentant une crise aiguë d'angio-œdème (51).

3) Les données actuelles de la recherche sur le complément en odonto-stomatologie

La recherche sur le système du complément comporte aujourd'hui un volet conséquent en parodontologie. Ce volet se décline en recherche sur les implications du système dans la pathologie, sa genèse, son développement, son aggravation, son dénouement et sur les susceptibilités éventuelles de certaines populations. La deuxième partie s'intéresse à des médicaments, des thérapeutiques possibles de cette pathologie.

3-1) Implication du système du complément dans la maladie parodontale

3-1-1) Anatomie du parodonte (53)

Le parodonte se compose du parodonte marginal et du parodonte profond. Le parodonte marginal est constitué la gencive libre, la gencive attachée et la muqueuse alvéolaire. Le parodonte profond est constitué de l'os alvéolaire, du desmodonte et du cément.

3-1-1-1) Le parodonte marginal (53)

La gencive est une muqueuse plus ou moins kératinisée selon le site. Elle est normalement de consistance souple et de couleur rosée.

La gencive libre ou marginale constitue une bande de muqueuse qui peut être écartée de la dent et qui détermine un espace entre la dent et elle-même appelée le sulcus ou sillon gingivo-

dentaire. Elle est limitée côté dentaire par le fond du sulcus constitué de l'attache épithéliale qui unit la dent à cette gencive et côté gingival par le sillon marginal.

La gencive attachée ou adhérente est la gencive adhérente à l'os alvéolaire, ferme, granité en peau d'orange, qui se limite d'un côté par le sillon marginal et de l'autre par la ligne mucco-gingivale.

La muqueuse alvéolaire est plus fine, s'étalant de la ligne mucco-gingivale jusqu'au fond du vestibule.

D'autres muqueuses gingivales particulières sont présentes dans la cavité buccale. La gencive inter-dentaire ou papille est la muqueuse qui se situe entre deux dents. La gencive côte palatin se nomme la gencive palatine.

3-1-1-2) Le parodonte profond (53)

L'os alvéolaire est l'os entourant l'alvéole dentaire. Les os maxillaire et mandibulaire se compose d'un os basal et de l'os alvéolaire qui est conditionné par la présence de la dent. Il est composé d'os trabéculaire bordé par une corticale interne et une corticale externe. La corticale interne limite l'alvéole dentaire.

Le desmodonte ou ligament parodontal ou encore ligament alvéolo-dentaire se compose de faisceaux de fibres (appelées fibres de Sharpey) unissant la dent à l'os alvéolaire.

Le ciment est une couche minéralisée qui recouvre la surface radiculaire de la dent et qui trouve l'insertion des fibres de Sharpey.

3-1-1-4) L'espace biologique (54)

L'espace biologique est un espace formé par l'attache épithéliale ou épithélium long de jonction et l'attache conjonctive ou fibres gingivo-cémentaires. Il se délimite par d'un côté le fond du sulcus et de l'autre le sommet de la crête de l'os alvéolaire.

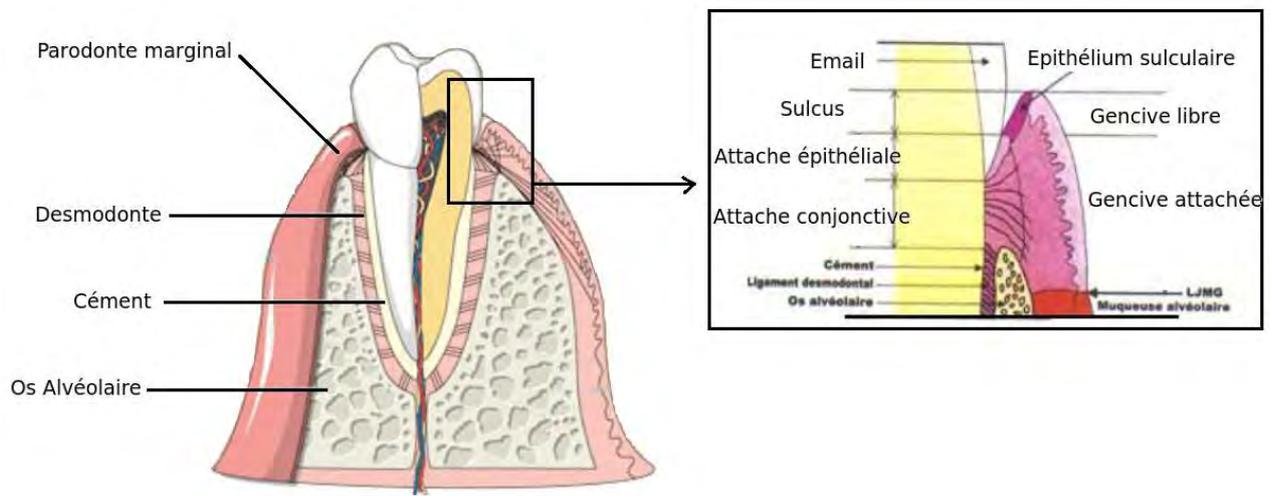


Figure 15: Anatomie du parodonte.

3-1-2) Le fluide gingival (55)

Le sillon gingivo-dentaire est le seul site de la muqueuse buccale où il n'y a pas de barrière perméable entre le tissu conjonctif et le milieu buccal vis-à-vis d'éléments sériques et des polynucléaires. Un transsudat (d'après les travaux d'Alfano et Pashley), considéré par certains comme un exsudat, issu de l'épithélium long de jonction du sillon gingivo-dentaire constitue ainsi le fluide sulculaire appelé également fluide gingival ou fluide gingival sulculaire.

Du fait de son origine et de son mode de production, sa composition est comparable à celle du sérum. On y retrouve: des immunoglobulines (IgG, IgA, IgM), tous les composants du système du complément, des cytokines (InterLeukine 1 (IL1) beta, IL6, IL8, Monocyte Chemotactic Protein 1 (MCP 1), Tumor Necrosis Factor alpha (TNF alpha)), des lipides, des prostaglandines, de l'Urée, des enzymes (peroxydases, lysozymes et, en présence de bactéries, une sécrétion de hyaluronidases, glucuronidases, galactosidases et métalloprotéinases est possible), des ions, des cellules épithéliales desquamées et des cellules des lignées blanches (Polynucléaires neutrophiles, monocytes, plasmocytes et des lymphocytes).

3-1-3) Les maladies parodontales (55) (56) (57)

La maladie parodontale est une maladie inflammatoire d'origine infectieuse d'évolution aléatoire et sur un mode asynchrone, liée à un moment donné à un déséquilibre entre une flore bactérienne plus ou moins abondante ou agressive et la réponse de l'hôte qui peut être plus ou moins sensible, dont les défenses peuvent être modifiées par des facteurs locaux ou environnementaux.

Les facteurs favorisant cette pathologie sont: une mauvaise hygiène bucco-dentaire, la présence de locaux facteurs iatrogènes, le stress, une consommation de tabac, d'autres toxiques ou de médicaments, des susceptibilités génétiques ou ethniques, des carences alimentaires, des troubles occlusaux ou des para-fonctions et une contamination répétée possible par d'autres personnes (55).

En France, aujourd'hui, environ 10 à 20 % de la population souffrirait de ce type de pathologies selon le ministère des affaires sociales et de la santé.

Cette pathologie se décline en deux formes principales: les atteintes du parodonte marginal appelées gingivites et les atteintes du parodonte profond appelées parodontites.

Physiopathologiquement, le biofilm adhérent aux surfaces dentaires peut se développer au sein du sillon gingivo-dentaire, donnant une forme de plaque dite sous-gingivale ou intra-sulculaire. Cette plaque est composée de bactéries plus ou moins pathogènes qui se développent au sein d'une colonie bactérienne. Le regroupement de ces bactéries dans la plaque sous-gingivale leur confère une relative protection face aux défenses immunes.

Parallèlement au développement de cette plaque, les tissus gingivaux (dans un premier temps) sont le siège d'une inflammation due à l'apparition de la plaque mais également à l'infection de ces tissus par des bactéries relarguées par celle-ci, appelées bactéries planctoniques. Progressivement, le parodonte profond est atteint et la forme clinique ainsi obtenue est appelée parodontite.

La destruction des tissus du parodonte profond engendre l'apparition d'une poche dite parodontale après disparition de l'espace biologique. De ce fait, une niche bactérienne est créée entre la gencive et la dent, avec une évolution vers l'aggravation de la perte de tissus. Le fluide gingival se retrouve alors avec un débit très augmenté (majoritairement dû à une augmentation de la perméabilité vasculaire) et très enrichi en composants cellulaires (avec la mise en place d'un chimiotactisme, principalement des neutrophiles), en composants du système du complément, en cytokines et en enzymes.

Il est également important de noter que la composition de ce fluide se voit nettement altérée par la présence de sécrétions bactériennes.

Les bactéries de cette plaque ont été classifiées par Socransky dans les années 1980. Plusieurs complexes selon le type d'espèce bactérienne ont été décrits :

- Le complexe rouge est composé de bactérie particulièrement pathogène vis-à-vis du parodonte :

* *Porphyromonas gingivalis*

* *Treponema denticola*

* *Tannerella forsythia*

- Le complexe orange, composé de bactéries avec un pouvoir pathogène moindre :

* *Prevotella*

* *Fusobacterium*

* *Campylobacter*

* *Streptococcus constellatus*

* *Eubacterium nodatum*

- Le complexe bleu

- Le complexe jaune

- Le complexe vert

- Le complexe pourpre

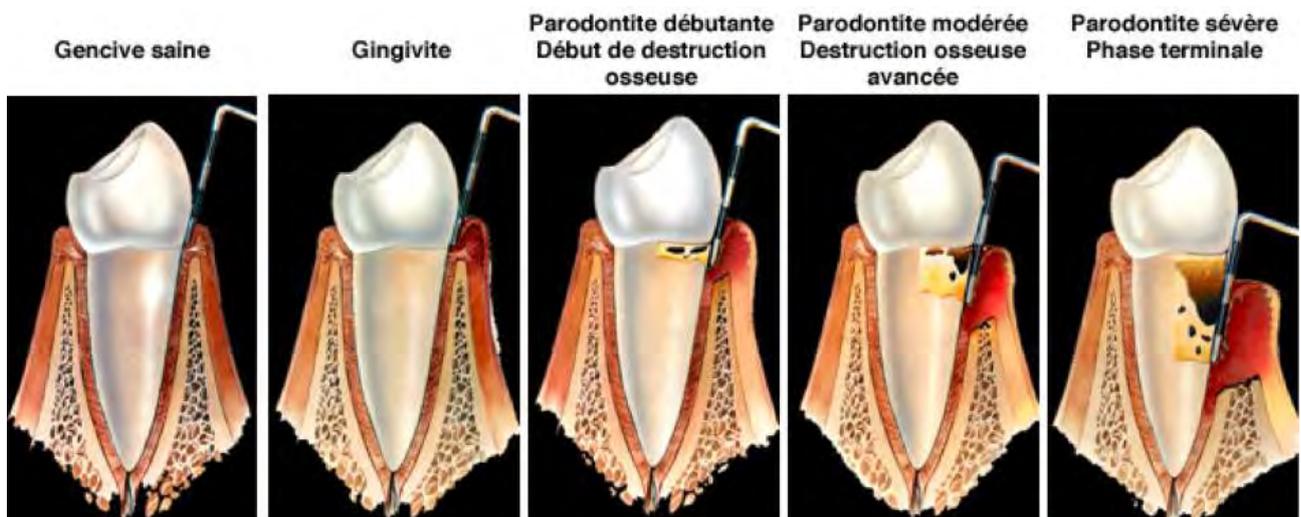


Figure 16: La maladie parodontale et son évolution (58).

La première image constitue la situation physiologique, où une sonde parodontale sur la droite matérialise la profondeur du sillon gingivo-dentaire, la deuxième une parodontite marginale.

Sur la troisième, en jaune et noir est représenté la plaque sous-gingivale, une destruction de l'attache épithéliale et conjonctive est visible et un début de destruction osseuse apparaît. Le ligament est également atteint. Les deux dernières images montrent l'évolution de la maladie dans le temps.

3-1-4) Mise en évidence du rôle du système du complément dans la maladie parodontale

Les interactions entre système du complément et maladie parodontale ont un fond théorique bien solide. Bien que cette composante immunologique soit restée longtemps sous-estimée au profit de la composante bactérienne de la pathologie, aujourd'hui de nombreux travaux prouvent les liens entre le système du complément, ses déficits propres, les stratégies bactériennes d'échappements à celui-ci, et les maladies parodontales.

On retrouve physiologiquement des fractions du système du complément dans le fluide gingival. Lors de pathologies parodontales, ces fractions se retrouvent en concentration très nettement augmentées à la fois dans le fluide gingival et dans le sérum. De plus, le ratio de la concentration en fractions présentes dans le fluide gingival par rapport aux fractions présentes dans le sérum est également augmenté. Ces constatations pointent bien le rôle majeur du système du complément dans ces pathologies (8) (52).

En outre, une prévalence augmentée de dépôts de C3d (un sous-fragment du C3), de C9 et de vitronectine dans les tissus conjonctifs gingivaux ont été retrouvées lors d'atteintes parodontales, ce qui témoigne d'un turn-over important du système du complément sur le site (52).

Tous ces arguments démontrent que le système du complément est très actif dans ces pathologies.

La présence de complexes d'attaque membranaire, en concentration non létale sur une cellule, active la phospholipase A2 responsable de la génération de prostaglandine E2. Cette prostaglandine étant capable d'induire une résorption osseuse, son rôle dans la pathologie

parodontale reste à explorer plus profondément, mais semble un axe important (8).

Des observations cliniques vont également dans ce sens: les sujets porteurs d'une déficience partielle en C4 ont une fréquence augmentée de parodontite par rapport à des sujets sains.

Une autre étude a montré que des patients porteurs d'un polymorphisme du gène codant le C5, et ayant de ce fait une concentration augmentée de C5 dans le plasma, avaient une susceptibilité accrue aux maladies parodontales. Cependant, ce polymorphisme occasionnant une augmentation de la prévalence de fibroses du foie, il est difficile de déterminer la part de responsabilité de cette fibrose et celle du polymorphisme dans la mesure où la cohorte témoin n'était composée que de sujet sains (8).

On peut également rappeler ici la susceptibilité aux pathologies parodontales des sujets atteints d'un déficit en C1-inhibiteur évoqué dans la partie précédente.

Ainsi, des déficits du système du complément semblent favoriser les pathologies du parodonte.

Il est également notable qu'après une thérapie parodontale, les concentrations de fractions clivées de C3 diminuent drastiquement, témoignant d'une baisse d'activité du système du complément lors d'une stabilisation de la maladie (8).

Un certain nombre d'expérimentations ont de même pu supposer ces liens entre maladie parodontale et système du complément: le blocage du récepteur du complément CR3 chez des souris réduit la persistance de *Porphyromonas gingivalis* dans les sites infectés (59).

Aggregatibacter actinomycetemcomitans est lui complètement résistant à une lyse médiée par le système du complément après deux heures d'incubation avec du sérum, tandis que des mutants déplétés pour le gène codant l'enzyme bactérienne Omp100 ou des *Escherichia Coli* se voient lysées dans des conditions similaires.

Les souches de *Tarenella Forsythia* exprimant l'enzyme karilysin (une métalloprotéinase dégradant le MBL, la ficoline 2, 3 et le C4) sont plus résistantes *in vitro* à la lyse médiée par le système du complément que celle ne l'exprimant pas.

Ici, apparaît donc un rôle particulier des bactéries parodontales pathogènes vis-à-vis du système du complément. Un certain échappement à ce système est décrit (52).

3-1-5) Échappement au système du complément par des bactéries de la cavité buccale

D'une manière générale, trois stratégies permettent aux bactéries d'échapper au système du complément. La première stratégie consiste en une inactivation protéolytique des composants du complément, la deuxième stratégie en un recrutement d'inhibiteur du complément et la troisième stratégie en un détournement ("hijacking") du système au profit de la bactérie (52).

Chaque espèce bactérienne du biofilm possède ses propres mécanismes, cependant, toutes ces bactéries et tous ces mécanismes agissent en synergie.

Porphyromonas gingivalis dégrade le C3 et le C5b en sous-fragment inactif grâce à un ensemble protéique appelé Gingipains. *Prevotella intermedia*, lui, dégrade également le C3 par la protéase Interpain A. Ces deux bactéries, via ces enzymes, agissent en synergie pour inhiber le système du complément. Dans la mesure où ces bactéries se développent et perdurent en colonie hétérogène avec de nombreuses espèces bactériennes différentes, les deux bactéries prodiguent une protection vis-à-vis du complément à l'ensemble de la colonie. Il s'agit là du premier mécanisme d'échappement.

Par ailleurs, les concentrations de ces enzymes diminuent au fur et à mesure que l'on s'éloigne du biofilm, ainsi, en périphérie, une concentration plus faible d'enzymes permet une activation du système du complément. Cette activation permise en périphérie, dans la muqueuse infectée autour du biofilm, engendre une lyse des cellules infectées. Cette lyse permet d'une part la création d'un exsudat inflammatoire qui va servir de substrat nourricier aux bactéries du biofilm, et, d'autre part, une destruction des tissus laissant une place vide servant de niche pour les bactéries. Ici, c'est la troisième stratégie d'échappement qui est adoptée (52) (57) (60).

Prevotella intermedia capte le facteur I ce qui lui permet d'acquérir une activité de dégradation du C4b. De plus la captation du C4bBP et du facteur H lui permet de dégrader à la fois le C4b et le C3b. La deuxième stratégie est ici utilisée.

Treponema denticola s'évade du système du complément par la captation du facteur H grâce au facteur H Binding Protein B, ce qui permet d'inhiber la voie alterne. La deuxième stratégie est donc également appliquée. De plus, cette bactérie non encapsulée est capable de récupérer l'acide sialique de cellules de l'hôte grâce à une neuraminidase, ce qui lui confère une

résistance accrue à l'activité du système du complément.

Aggregatibacter actinomycetemcomitans, lui, produit une protéine de membrane, Omp100, précédemment citée, qui capte le facteur H et accélère l'inactivation du C3b, de même qu'elle inhibe le dépôt de ce C3b à sa surface et la formation du complexe d'attaque membranaire.

Tannerella forsythia sécrète lui aussi une métalloprotéinase, la karilysin, qui inhibe toutes les voies d'activation du complément (52) (57) (61).

Il y a là une véritable pléiade de mécanismes permettant à la colonie bactérienne de s'échapper, de détourner et de profiter du système du complément de l'hôte pour survivre, se maintenir, se développer et s'étendre.

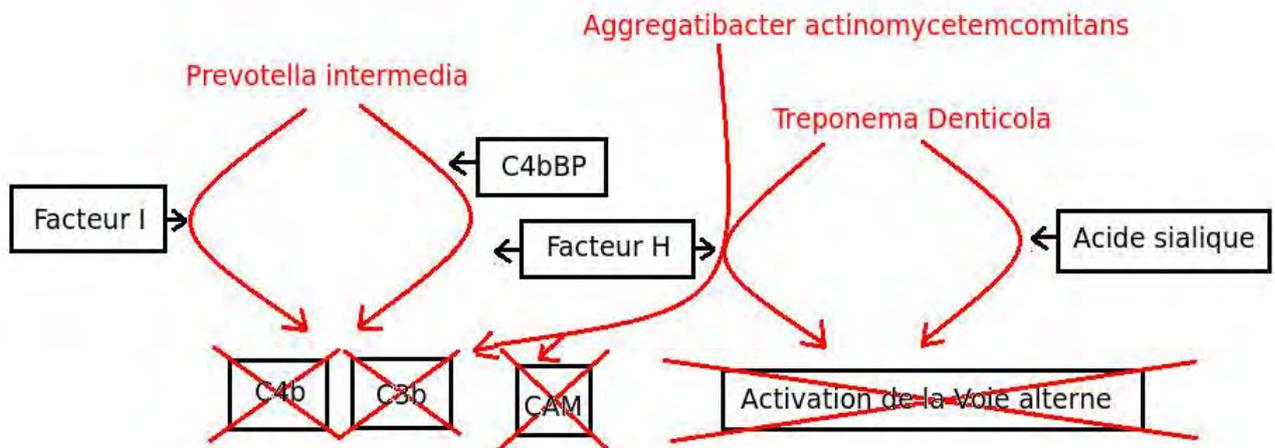


Figure 17: Le recrutement d'inhibiteurs du complément par les bactéries du biofilm intra-gingival
CAM: Complexe d'attaque membranaire.

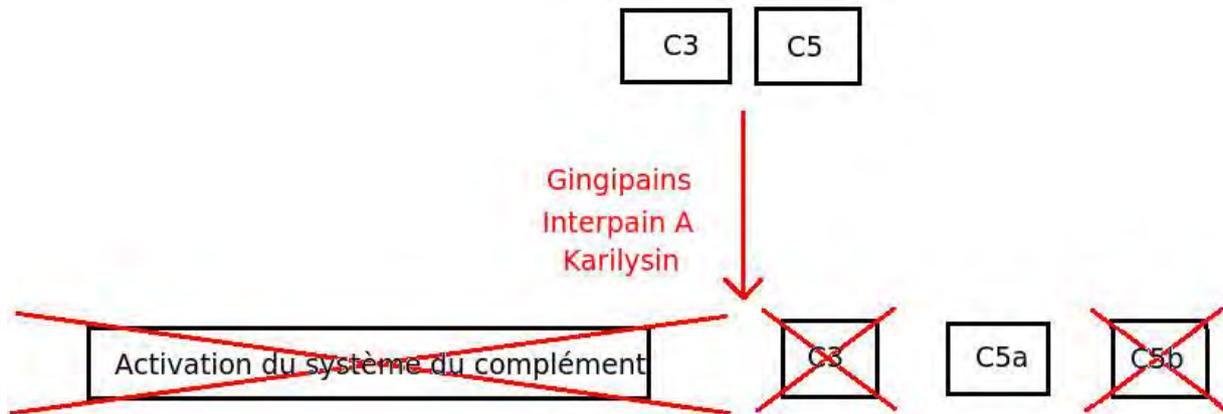


Figure 18: Effet des principales enzymes bactériennes sur le système du complément de l'hôte.

3-1-6) Rôle du système du complément dans la maladie parodontale

Lors des phases initiales de la pathologie, l'activation du système du complément dans le fluide gingival entretient une inflammation locale, engendrant les mécanismes suivants:

- augmentation de la perméabilité vasculaire
- vasodilatation
- recrutement de cellules des lignées blanches
- augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène
- augmentation de la production d'enzymes protéolytiques
- augmentation de la production d'interleukines (52).

Lorsque la pathologie est plus installée, *Porphyromonas gingivalis*, par l'intermédiaire du complexe enzymatique Gingipains, génère spécifiquement du C5a par clivage du C5. Le C5b produit étant directement dégradé. Ce C5a produit en excès induit une production d'Interleukine 6 (IL6) (via le récepteur du C5a (C5aR) et entretient la réaction inflammatoire contribuant à l'exsudat inflammatoire et à l'augmentation de la profondeur de la poche.

Ces productions de C5a par *Porphyromonas gingivalis*, Interpain A produit par *Prevotella intermedia* et la Karilysine produite par *Tarenella forsythia* induisent d'autre part une migration de neutrophiles sur le site. Il a été montré qu'une concentration de C5a très élevée "paralyse" les

neutrophiles et empêche le bon déroulé de la phagocytose par les macrophages, ces mécanismes restant aujourd'hui inexplicés. Cependant, les capacités pro-inflammatoires de ces cellules ne sont pas abolies.

Ainsi, sur le site du biofilm, les concentrations de C5a et d'enzymes bactériennes étant très élevées, ce mécanisme d'échappement au système immunitaire se produit. Or, dans la muqueuse infectée aux alentours de la poche, le taux de C5a diminue au fur et à mesure que l'on s'éloigne du biofilm. Cette anaphylatoxine aura de ce fait plutôt tendance à favoriser une réaction inflammatoire sur les cellules de l'hôte, induisant une destruction de celle-ci par le système du complément qui s'active à leur surface, favorisant une fois de plus l'exsudat inflammatoire et l'augmentation de la profondeur de la poche (8) (52) (57) (60) (62).

Concentration de C5a dans les tissus			
Localisation	Gencive	Épithélium de surface	Poche parodontale
Effet sur le système du complément	Stimulation au contact des cellules épithéliales	Équilibre	Inhibition
Effet sur les neutrophiles	Phagocytose favorisée	Équilibre	"Paralyse"

Tableau 4: Rôle du gradient de concentration de C5a sur le système du complément et les neutrophiles de l'hôte.

D'autres arguments en faveur du rôle majeur du système du complément sont également notables:

Premièrement, *in vitro*, l'exposition de cellules épithéliales à une préparation de lipopolysaccharides issus de *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tarenella Forsythia* et *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* engendre une augmentation de l'expression des récepteurs CD46. Ceci ne se retrouve pas *in vivo*, où les bactéries et non les lipopolysaccharides seuls réduisent le nombre de ces récepteurs CD46. Cette expression réduite de CD46, malgré les lipopolysaccharides de surface, permet aux cellules épithéliales d'être beaucoup plus susceptibles à la lyse médiée par le système du complément. Ainsi les tissus infectés deviennent plus sensibles au complément, entretenant la pathologie parodontale de la même manière que décrite précédemment (52).

Deuxièmement, *Porphyromonas gingivalis*, entre autres, inhibe les sécrétions d'Interleukine 8 (IL8), d'Interleukine 12 (IL12), la différenciation des lymphocytes T vers un phénotype TH1, la production de l'interféron Gamma, du Tumor Necrosis Factor alpha (TNF alpha), l'activation des Natural Killers, et favorise la sécrétion de l'Interleukine IL1b, et de l'Interleukine IL6.

Ceci favorise l'angiogenèse, le chimiotactisme, l'activation des neutrophiles, la formation d'espèces réactives de l'oxygène, ce qui contribue à rompre la barrière épithéliale et donc à la pathologie parodontale. De plus, les interleukines IL1b, IL6 et le TNF alpha sont potentiellement capables d'engendrer une destruction osseuse (8) (52) (59) (62) (63) (64).

Troisième et dernièrement, on retrouve un mécanisme via les récepteurs du complément qui permet potentiellement d'expliquer certaines généralisations des atteintes parodontales et certaines infections focales.

Il est intéressant de noter que *Porphyromonas gingivalis* adhère aux érythrocytes via l'interaction du récepteur de complément CR1 avec le C3b/C3bi, et que, lors d'un relargage, les bactéries sont viables. Ce mécanisme peut contribuer à une dissémination de cette bactérie à la fois dans le parodonte mais également dans l'ensemble du corps, permettant des atteintes parodontales sur d'autres sites et donc une généralisation de la pathologie à toute la cavité buccale et des infections focales (52).

Un mécanisme similaire a été décrit avec le récepteur du complément CR3 présent sur les monocytes et les macrophages. *Porphyromonas gingivalis*, en stimulant le Toll-like receptor 2 (TLR2), permet son internalisation dans la cellule. Cette internalisation provoque une modification conformationnelle du CR3, ce qui augmente encore la capacité d'internalisation de

ces bactéries. Ces cellules, infectées par des doses non létales de bactéries, sont utilisées comme vecteurs de portage pour franchir la barrière épithéliale et éventuellement être relarguées sur d'autres sites (8) (59).

3-2) Les thérapeutiques parodontales ciblées sur le système du complément

De par les constatations faites sur les liens réels entre le système du complément et la maladie parodontale, un axe thérapeutique ciblant ce système a été proposé. Cet axe, à l'état de recherche et de suppositions uniquement, s'inscrit peut être dans un cheminement des thérapeutiques actuelles.

3-2-1) Les thérapeutiques parodontales immunitaires

Ces thérapeutiques ne sont pas les thérapeutiques principales. En effet, le contrôle des facteurs de risques, les traitements mécaniques ou chirurgicaux locaux prévalent lors de la prise en charge de ces maladies. Aujourd'hui, seules ces techniques (parfois associées à des antibiothérapies) sont retenues dans les recommandations de la Haute Autorité de Santé (65).

La première thérapeutique ciblant le système immunitaire consiste en une inoculation d'interleukine 11 recombinante. Son activité inhibitrice sur le TNF alpha et sur les interleukines pro-inflammatoires paraît intéressante pour contrôler l'inflammation parodontale.

Les pertes osseuses de lésions parodontales induites expérimentalement chez le chien traitées par cette interleukine recombinante sont significativement moins importantes que chez les sujets non traités.

Un inhibiteur de la protéine de signalisation p38 impliquée dans l'inflammation, appelée Cytokine Suppressive Anti-Inflammatory Drugs (CSAIDS) permet de réduire la production de TNF alpha induite par des Lipopolysaccharides bactériens. Cette deuxième thérapeutique, chez

le rat, prévient les pertes osseuses lors de lésions parodontales induites (66).

Une tentative de vaccination récente contre *Porphyromonas gingivalis* semble également ouvrir troisième voie vers une thérapeutique immunologique de la parodontite. Des peptides recombinants de l'enzyme Rgpa du complexe enzymatique Gingipains précédemment cité a été utilisé pour immuniser des souris. Après des lésions osseuses induites, les souris immunisées ont des pertes osseuses moitié moins importante (67).

D'autres tentatives vaccinales demeurent inachevées ou n'ont pas montré des résultats satisfaisants (68).

Une évaluation parodontale chez des patients traités par Rituximab^R (un anticorps monoclonal ciblant les lymphocytes B) à but thérapeutique pour une arthrite rhumatoïde a permis de mettre en évidence une réduction de la profondeur des poches parodontales six mois après l'injection de l'anticorps (69).

De même l'Adalimumab^R (un anticorps monoclonal ciblant le TNF alpha) ou un inhibiteur de l'interleukine 6, utilisés également pour l'arthrite rhumatoïde montrent les mêmes résultats (70) (71).

Il est cependant difficile d'évaluer ces thérapeutiques, le lien entre la maladie parodontale et l'arthrite rhumatoïde faussant le jugement (une rémission de l'arthrite est peut être à l'origine de la stabilisation parodontale).

La dernière thérapeutique que nous évoquerons est l'utilisation de Cycloferon, qui stimule la production d'Interferon alpha et bêta, inhibe celle du TNF et de l'interleukine 1 bêta. (72) Il semblerait que cette thérapeutique puisse être intéressante, mais aucun résultat probant n'a été obtenu à ce jour, même si certains auteurs semblent optimistes (73).

3-2-2) Les thérapeutiques ciblant le système du complément (8) (74) (75)

Les voies d'activation du complément sont toutes impliquées dans l'initiation de la cascade du complément lors de la pathologie parodontale. Cependant, il a été émis l'hypothèse que la voie classique et la voie des lectines contribueraient majoritairement au contrôle de l'infection, tandis que la voie alterne aurait un effet plus délétère et entretiendrait l'état

inflammatoire provoquant la destruction des tissus. Une inhibition spécifique de la voie alterne sur le site semblerait donc un axe intéressant. Il n'a pas encore été exploré aujourd'hui.

L'axe retenu en recherche vient de la constatation que des souris où les deux allèles des gènes des récepteurs du complément CR3 et CR5 ont été mutés (souris KO) n'avaient pas la même sensibilité que des souris avec les allèles non-mutés aux lésions parodontales provoquées expérimentalement.

Par la suite, un antagoniste au récepteur du complément CR5 appelé PMX-53 a été testé sur des souris immunocompétentes. L'administration par voie locale a été retenue. Les résultats montrent que toutes les cytokines pro-inflammatoires (TNF alpha, les Interleukines IL1 bêta, IL6 et IL17) se retrouvent en concentrations abaissées sur le site par rapport à des souris n'ayant pas bénéficié du traitement, et que les pertes osseuses étaient réduites de 52 à 100% par rapport aux souris non-traitées. La perte osseuse est en fait réduite en totalité si l'antagoniste est administré avant d'engendrer la lésion, et de moitié s'il est administré après.

Les résultats avec cet antagoniste, intéressant, en phase préclinique, doivent cependant être plus fournis afin de pouvoir réellement considérer cette thérapeutique comme prometteuse. De plus, une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques du rôle du récepteur du complément CR5 devrait apporter de plus amples informations sur l'intérêt réel et innocuité d'un tel traitement.

Conclusions

Le système du complément se décline en trois voies d'activation et une voie terminale effectrice. Le but de ce système est la destruction d'une cible pathogène, qu'elle soit exogène ou endogène. Le long des cascades enzymatiques, de nombreuses molécules d'activité biologique pro-inflammatoire sont générées.

Ce système est finement régulé, il peut être dosé de différentes manières et les variations physiologiques de ses composants sont fréquentes. Des variations pathologiques peuvent révéler une consommation de celui-ci par son activation ou un dysfonctionnement.

Lors de dysfonctionnements de ce système, plusieurs pathologies peuvent avoir des implications bucco-faciales. Ainsi, le lupus érythémateux disséminé, la glomérulonéphrite, les vascularites systémiques, une susceptibilité accrue aux infections à germes pyogènes, des pathologies rénales, le syndrome de Barraquer Simons, des infections à *Neisseria meningitidis* et les angio-œdèmes sont autant de pathologies induites par des dysfonctionnements du système du complément et qui ont des retentissements d'intérêt en médecine buccale et en odontologie.

Les maladies parodontales ont une forte composante inflammatoire, ainsi le système du complément est largement impliqué. Cet axe, actuellement peu connu, permet une nouvelle approche de ces pathologies. Il en découle l'élaboration de nouvelles thérapeutiques, comme un antagoniste du récepteur du complément CR5, nommé PMX-53, qui pourraient bien, un jour, faire partie d'un arsenal thérapeutique contre une pathologie actuellement peu maîtrisée.

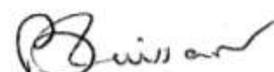
Vu, le Président du Jury



Vu le Directeur de thèse
Dr A. GRIFFOUD



Vu le Directeur de thèse
Dr B. Puissant - Lubrano



Références Bibliographiques

- (1) NUTTALL, George Henry Falkiner, GRAHAM-SMITH, George Stuart, et PIGG-STRANGWAYS, Thomas Strangeways. Blood immunity and blood relationship: a demonstration of certain blood-relationships amongst animals by means of the precipitin test for blood. University Press. 1904.
- (2) THURMAN, Joshua M., HOLERS, V. Michael. The central role of the alternative complement pathway in human disease. *The Journal of Immunology*. 2006 ; **176**(3) : 1305-1310.
- (3) HARBOE, Morten, MOLLNES, Tom Eirik. The alternative complement pathway revisited. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2008 ; **12**(4) : 1074-1084.
- (4) SELANDER, Barbro, MÅRTENSSON, Ulla, WEINTRAUB, Andrej, et al. Mannan-binding lectin activates C3 and the alternative complement pathway without involvement of C2. *The Journal of clinical investigation*. 2006 ; **116**(5) : 1425-1434.
- (5) BLEYZAC, Pierre, EXBRAYAT, Jean-Marie, FELLAH, Julien S. Émergence du système immunitaire adaptatif: Hypothèses en présence. *M/S: médecine sciences*. 2005 ; **21**(2) : 210-215.
- (6) OWEN, Judy, PUNT, Jenni, STRANFORD, Sharon. Immunologie-7e édition: Le cours de Janis Kuby avec questions de révision. Dunod. 2014.
- (7) MONIER J.C., AUGER C., RIGAL D., FABIEN N., Immunologie Générale, université Claude Bernard, Lyon 1 [en ligne] [consulté le 05/04/16]
<http://nte-serveur.univ-lyon1.fr/immuno/LePoly/Chap.III/texte3.html>
- (8) HAJISHENGALLIS, George. Complement and periodontitis. *Biochemical pharmacology*. 2010 ; **80**(12) : 1992-2001.
- (9) KING, Ben C., ESGUERRA, Jonathan LS, GOLEC, Ewelina, et al. CD46 Activation Regulates miR-150–Mediated Control of GLUT1 Expression and Cytokine Secretion in Human CD4+ T Cells. *The Journal of Immunology*. 2016 ; **196**(4) : 1636-1645.
- (10) REVILLARD, Jean-Pierre. Immunologie. De Boeck Supérieur. 2001.
- (11) BLIRUP-JENSEN, Søren. Protein standardization III: method optimization. Basic principles for quantitative determination of human serum proteins on automated instruments based on turbidimetry or nephelometry. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2001 ; **39**(11) : 1098-1109.
- (12) Association des collèges des enseignants d'immunologie des universités de langue française, Faculté de Médecine UPMC Paris. Première réunion sur les dosages du complément, 2012, [en ligne] [consulté le 12/04/16] [compte rendu]
www.assim.refer.org/colleges/colleges/actualites_files/page3_blog_entry34_1.doc

(13) ZERZRI, Yusr, KALLEL-SELLAMI, Maryam, ABDELMALEK, Rim, et al. Déficit Hériditaire en Protéine C5 du Complément: Etude de 3 cas tunisiens de l'adulte et revue de la littérature. Tunisie médicale. 2010 ; **88**(4) : 269-276.

(14) MULLIE, Bertille, LEBREDONCHEL, Elodie, BROUTIN, Caroline, PARIS, Camille, BASSAN, Cécile, Auteurs; DUBUCQUOI, Sylvain, Correcteur; ELSERMANS, Vincent, BRABANT, Séverine, Relecteurs. Exploration du complément: Fiche Pratique [en ligne] [consulté le 16/03/16]
http://biologiepathologie.chru-lille.fr/fichiers/92_795fiche-complement.pdf

(15) ROSAIN, Jérémie, NGO, Stéphanie, BORDEREAU, Pauline, et al. Déficiences en protéines du complément et pathologies humaines. Annales de Biologie Clinique. 2014 ; **72**(3) : 271-280.

(16) DEVULDER, Bernard, HACHULLA, Eric, HATRON, Pierre-Yves. Médecine interne. Elsevier Masson, 2002.

(17) VIALLE, Jean-Michel. Exploration du système du complément en 2012 [en ligne] [consulté le 16/03/16]

<http://www.labovialle.com/index.php/archives/141-articles-parus-en-2012/470-exploration-du-systeme-du-complement-en-2012>

(18) AMOUYEL, Damien. Les pathologies liées au déficit en protéines du complément, 2012 [en ligne] [consulté le 25/03/16]

<http://biologiepathologie.chru-lille.fr/enseignement/Deficit-complement.pdf>

(19) Image provenant du site cedars-sinai.edu [en ligne] [consulté le 26/03/16]

http://www.cedars-sinai.edu/Patients/Health-Conditions/Images/351457_Lupus-1.jpg

(20) Image provenant du site Orphanet, [en ligne] [consulté le 27/05/16]

<https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/LupusErythemateuxSystemique-FRfrPub124.pdf>

(21) Ameli, le site de la Sécurité sociale. Lupus érythémateux disséminés. 2015 [en ligne] [consulté le 02/05/16]

<http://www.ameli-sante.fr/lupus-erythemateux-dissemine/lupus-erythemateux-dissemine-symptomes-diagnostic-et-evolution.html>

(22) Image provenant du site Google [en ligne] [consulté le 29/05/16]

<https://encrypted-tbn2.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcSM3-wE1XVCY4bXxUwQS1QE9a6OlGTSEYlCxDol-0uMqZgMWqrOxQ>

(23) La fondation canadienne du rein. Glomérulonéphrite. 2004 [en ligne] [consulté le 02/05/16]
<http://www.kidney.ca/glomerulonephrite>

(24) SAADOUN, D., DESBOIS, A.C. Maladie de Behçet. EMC – Angéiologie. 2015 ; **11**(1):1-5
[Article 19-1820].

(25) RYBOJAD, Michel, BRUDY, Laurence. Maladie de Kawasaki. EMC – Dermatologie.
2001 ; **9**(1) : 1-8 [Article 98-515-A-10].

(26) PLANCHON, Bernard, CASSAGNAU, Elisabeth, POTTIER, Pierre, PISTORIUS, Marc-
Antoine. Les Vascularites Systémiques. Journal des Maladies Vasculaires. 2000 ; **25**(3):166-174

(27) LAPOINTE, Anne-Katherine, LEIMGRUBER, Annette, SPERTINI, François, DERUAZ,
Cédric, LURATI, Floriana, PERIARD, Daniel, KÜNZLE, Nathalie, LAFFITTE, Emmanuel,
BART, Pierre-Alexandre. Vascularites cutanées: leurs implications en immunologie clinique.
Revue Médecine et Hygiène. 2004 ; 430-437

(28) BABIN, Emmanuel. Manifestation ORL des vascularites. Association Wegener et autres
Vascularites. [en ligne] [consulté le 03/05/16]

<http://www.association-vascularites.org/index.php/la-recherche-on-en-est-ou/symptomes-des-vascularites/manifestation-ork-des-vascularites>

(29) Image provenant du site Dermis.net [en ligne] [consulté le 03/05/16]

<http://www.dermis.net/bilder/CD033/550px/img0019.jpg>

(30) Image provenant du site cavalasante.org [en ligne] [consulté le 08/05/16]

<http://www.cavalasante.org/wp-content/uploads/2014/10/syndrome-de-kawasaki.jpg>

(31) Image provenant du site francetvinfo.fr [en ligne] [consulté le 08/05/16]
<http://www.francetvinfo.fr/image/755490sh4-8c3c/1200/450/6641589.jpg>

(32) DUYCKAERTS, Charles, FOURET, Pierre, HAUW, Jean-Jacques. Anatomie pathologique.
2003 ; [en ligne] [consulté le 19/05/16]

<http://www.chups.jussieu.fr/polys/anapath/Cours/POLY.Chp.3.10.html>

(33) CARRIERE, Laurent, CHARACHON, Guillaume, SEGONDY, Michel, RISPAIL, Phillipe. Diagnostic et suivi des infections ORL: le bon usage des examens biologiques. 2006 [en ligne] [consulté le 14/05/16]

http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_2/MID/Ressources_locales/ORL/MID_ORL_ENC_77-90-98_Diagnostic_suivi_infections_ORL_bon_usage_examens_bio.pdf

(34) Institut Pasteur. Streptocoques A et B. 2013 [en ligne] [consulté le 14/05/16]

<http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/streptocoques-et-b>

(35) MONTAGNAC, Richard. Pathologie dentaire et insuffisance rénale. Echanges de l'AFIDTN. 2005 ; 71 : 50-51 [en ligne] [consulté le 01/06/16]

http://www.afidtn.com/medias/annuaire_bibliographie/897_template.pdf

(36) GARCIA, Christian. Insuffisance rénale et maladies parodontales. 2002. [en ligne] [consulté le 01/06/16]

<http://aosh.pagesperso-orange.fr/Renale.htm>

(37) Image provenant de oxfordjournals.org [en ligne] [consulté le 10/02/16]

<https://dygfr0clptcu0.cloudfront.net/content/asj/31/6/682/F8.large.jpg>

(38) CAPEAU, J., MAGRÉ, J., LASCOLS, O., et al. Les lipodystrophies primitives. Annales d'endocrinologie. Elsevier Masson. 2007 ; 10-20.

(39) BELLON, N., LIOTÉ, F., BAGOT, M., et al. Syndrome de Barraquer-Simons. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. 2013 ; 603.

(40) LE MAPIHAN, Kristell, DOUILLARD, Claire, VANTYGHM, Marie-Christine. Les syndromes lipodystrophiques. MCED. 2015 ; 74 : 54-60.

(41) GHORBEL, I. Ben, SALEM, T. Ben, LARBI, T., et al. Association d'un syndrome de Barraquer-Simons à un lupus érythémateux systémique et à une hypothyroïdie. À propos d'une observation. La Revue de Médecine Interne. 2008 ; 29 : 158.

(42) SISSONS, JG Patrick, WEST, Richard J., FALLOWS, Jane, et al. The complement abnormalities of lipodystrophy. New England Journal of Medicine. 1976 ; 294(9) : 461-465.

(43) HEITZENEDER, Sabine, SEIDEL, Markus, FÖRSTER-WALDL, Elisabeth, et al. Mannan-binding lectin deficiency - Good news, bad news, doesn't matter? *Clinical immunology*. 2012 ; **143**(1) : 22-38.

(44) GARCIA-LAORDEN, M. Isabel, SOLE-VIOLAN, Jordi, DE CASTRO, Felipe Rodriguez, et al. Mannose-binding lectin and mannose-binding lectin-associated serine protease 2 in susceptibility, severity, and outcome of pneumonia in adults. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008 ; **122**(2) : 368-374.

(45) EISEN, Damon. P. Mannose-binding lectin deficiency and respiratory tract infection. *Journal of innate immunity*. 2009 ; **2**(2) : 114-122.

(46) Image provenant du site healio.com/ [en ligne] [consulté le 16/07/16]

<http://m1.wyanokecdn.com/29102dcb16ff0a39f337e228f27555fc.jpg>

(47) Organisation Mondiale de la Santé. Méningites à Méningocoques. 2015. Aide-mémoire n°141. [en ligne] [consulté le 11/04/16]

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/fr/>

(48) Institut Pasteur. Méningites à Méningocoques. 2013. [en ligne] [consulté le 11/04/16]

<http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/meningites-meningocoques>

(49) Groupe d'étude sur le risque d'exposition des soignants, INRS. NEISSERIA MENINGITIDIS, Agent de l'infection invasive à méningocoque. [en ligne] [consulté le 11/04/16]

[http://www.inrs.fr/eficatt/eficatt.nsf/%28allDocParRef%29/FCMENINGOCOQUE?](http://www.inrs.fr/eficatt/eficatt.nsf/%28allDocParRef%29/FCMENINGOCOQUE?OpenDocument)

OpenDocument

(50) CAUBET, J. C., VERMEULEN, C., et HAUSER, C. «Vrais» et «faux» angioedèmes: Allergo-immunologie. *Médecine et hygiène*. 2003 ; **61**(2433) : 799-802.

(51) Image provenant du site thoracotomie.com/ [en ligne] [consulté le 14/04/16]

https://i1.wp.com/www.oralhealthgroup.com/daily_images/OH-20090201-018-screeningfrompa-75393_MI0002.jpg

(52) DAMGAARD, Christian, HOLMSTRUP, Palle, VAN DYKE, Thomas E., et al. The complement system and its role in the pathogenesis of periodontitis: current concepts. *Journal of periodontal research*. 2015 ; **50**(3) : 283-293.

(53) BOUCHARD, Philippe. Parodontologie et dentisterie implantaire : Volume 1 : médecine parodontale. Lavoisier. 2014.

(54) LABATUT, François. Les connectiques implantaires et leur incidence sur l'espace biologique. 2014. [Thèse de doctorat]

(55) Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm). Maladies parodontales : Thérapeutiques et prévention. 1999 ; [en ligne] [consulté le 08/03/16]
<http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/194/?sequence=7>

(56) PEYRET-LACOMBE, Alexis. Etude de l'immuno-réactivité épithéliale gingivale en réponse à deux bactéries commensales: implication du TLR2. 2007. [Thèse]

(57) HAJISHENGALLIS, George, ABE, Toshiharu, MAEKAWA, Tomoki, et al. Role of complement in host-microbe homeostasis of the periodontium. *Seminars in immunology*. Academic Press. 2013 ; **25**(1) 65-72.

(58) Image provenant du site [implantalya.fr/](http://www.implantalya.fr/) [en ligne] [consulté le 08/03/16]
<http://www.implantalya.fr/wp-content/uploads/Sans-titre.png>

(59) HAJISHENGALLIS, George, WANG, Min, LIANG, Shuang, et al. Subversion of innate immunity by periodontopathic bacteria via exploitation of complement receptor-3. In : *Current Topics in Complement II*. Springer US. 2008 ; **632** : 195-211.

(60) IMAMURA, Takahisa. The role of gingipains in the pathogenesis of periodontal disease. *Journal of periodontology*. 2003 ; **74**(1) : 111-118.

(61) JUSKO, Monika, POTEPA, Jan, KARIM, Abdulkarim Y., et al. A metalloproteinase karilysin present in the majority of *Tannerella forsythia* isolates inhibits all pathways of the complement system. *The Journal of Immunology*. 2012 ; **188**(5) : 2338-2349.

(62) Maekawa, T., Krauss, J. L., Abe, T., Jotwani, R., Triantafilou, M., Triantafilou, K., Lambris, J. D. *Porphyromonas gingivalis* manipulates complement and TLR signaling to uncouple bacterial clearance from inflammation and promote dysbiosis. *Cell host & microbe*. 2014 ; **15**(6) : 768-778.

(63) LIANG, Shuang, KRAUSS, Jennifer L., DOMON, Hisanori, et al. The C5a receptor impairs IL-12-dependent clearance of *Porphyromonas gingivalis* and is required for induction of periodontal bone loss. *The Journal of Immunology*. 2011 ; **186**(2) : 869-877.

(64) HAJISHENGALLIS, George, LIANG, Shuang, PAYNE, Mark A., et al. Low-abundance biofilm species orchestrates inflammatory periodontal disease through the commensal microbiota and complement. *Cell host & microbe*. 2011 ; **10**(5) : 497-506.

(65) Haute Autorité de Santé. Parodontopathie: diagnostique et traitements. 2002 [en ligne] [consulté le 09/03/16]

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Parodontopathies_recos.pdf

(66) WAYKOLE, Yogesh Prakash, DOIPHODE, S. S., RAKHEWAR, P. S., et al. Anticytokine therapy for periodontal diseases: Where are we now? *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2009 ; **13**(2) : 64-68

(67) WILENSKY, A., POTEPA, J., HOURI-HADDAD, Y., et al. Vaccination with recombinant RgpA peptide protects against *Porphyromonas gingivalis*-induced bone loss. *Journal of Periodontal Research*. 2016.

(68) KUDYAR, Nitin, DANI, Nitin, et MAHALE, Swapna. Periodontal vaccine: A dream or reality. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2011 ; **15**(2) : 115-120

(69) COAT, Juliette, DEMOERSMAN, Julien, BEUZIT, Sébastien, et al. Anti-B lymphocyte immunotherapy is associated with improvement of periodontal status in subjects with rheumatoid arthritis. *Journal of clinical periodontology*. 2015 ; **42**(9) : 817-823.

(70) KOBAYASHI, Tetsuo, YOKOYAMA, Tomoko, ITO, Satoshi, et al. Periodontal and serum protein profiles in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitor adalimumab. *Journal of periodontology*. 2014 ; **85**(11) : 1480-1488.

(71) KOBAYASHI, Tetsuo, OKADA, Moe, ITO, Satoshi, et al. Assessment of interleukin-6 receptor inhibition therapy on periodontal condition in patients with rheumatoid arthritis and chronic periodontitis. *Journal of periodontology*. 2014 ; **85**(1) : 57-67.

(72) BAZHANOVA, E. D. Cycloferon: mechanism of action, functions and application. *Ekspierimental'naia i klinicheskaia farmakologija*. 2011 ; **75**(7) : 40-44.

(73) SOBOLEVA, L. A., SHUL'DIAKOV, A. A., OSEEVA, A. O., et al. Clinical laboratory approaches to parodontitis treatment optimization. *Stomatologija*. 2009 ; **89**(6): 28-30.

(74) HAJISHENGALLIS, George et LAMBRIS, John D. Complement-targeted therapeutics in periodontitis. In : *Complement Therapeutics*. Springer US. 2013 ; **735** : 197-206.

(75) ABE, Toshiharu, HOSUR, Kavita B., HAJISHENGALLIS, Evlambia, et al. Local complement-targeted intervention in periodontitis: proof-of-concept using a C5a receptor (CD88) antagonist. *The Journal of Immunology*. 2012 ; **189**(11) : 5442-5448.

Nom: PUISSOCHET Sylvain

Thèse n°2016-TOU3-3065

Ville et date de soutenance: Toulouse le 18 octobre 2016

Titre: Rôles des défenses immunitaires associées au système du complément dans les pathologies buccales

Résumé:

Le système du complément appartient à l'immunité innée et interagit avec l'immunité adaptative. Il est au cœur de la réponse anti-infectieuse de l'organisme et se décline en trois voies d'activation et une voie terminale. Ce système, finement régulé, peut cependant être impliqué dans de nombreuses pathologies de la cavité buccale, telles que le lupus érythémateux disséminé, la glomérulonéphrite, les vascularites systémiques, une susceptibilité accrue aux infections à germes pyogènes, des pathologies rénales, le syndrome de Barraquer Simons et des infections à *Neisseria meningitidis*. De plus, son implication dans la pathologie parodontale a été décrite et des stratégies thérapeutiques en découlent. Il en ressort ainsi un antagoniste du récepteur du complément CR5, nommé PMX-53 qui est aujourd'hui une piste à explorer.

Titre en anglais: Roles of complement-associated immune defenses in oral diseases

Discipline: Chirurgie dentaire

Mots clés: Immunologie, Système du complément, pathologies auto-immunes, pathologies buccales, thérapie immunitaire, maladie parodontale.

Intitulé et adresse de l'U.F.R ou du laboratoire: Faculté de chirurgie dentaire
3, Chemin des Maraîchers
31062 Toulouse Cedex

Directeurs de thèse: Docteur Anne-Marie GRIMOUD, Docteur Bénédicte
PUISSANT-LUBRANO