

ACTIVATION INCONTRÔLÉE DE LA VOIE ALTERNE DU COMPLÉMENT : UN FACTEUR DE RISQUE DES GLOMÉRULONÉPHRITES

par

A. SERVAIS*, L.-H. NOËL**, J.-P. GRÜNFELD*, Ph. LESAVRE*
et V. FRÉMEAUX-BACCHI***

Un lien entre activation incontrôlée de la voie alterne du complément et mécanisme des glomérulonéphrites membranoprolifératives (GNMP) est connu depuis de nombreuses années en raison de la mise en évidence fréquente d'un taux de C3 bas et d'un C3 néphritique facteur (C3NeF), un auto-anticorps dirigé contre la C3 convertase alterne. Le développement de modèles animaux et les progrès dans la connaissance de ces pathologies, génétiques en particulier, permettent d'ouvrir de nouvelles voies physiopathologiques.

SYSTÈME DU COMPLÉMENT

Le système du complément est au centre de l'immunité innée et est activé par trois voies, la voie classique, la voie des lectines et la voie alterne. Le C3 est le composant central de ce système. La voie alterne du complément est dans un état d'activation continue, contrôlée par plusieurs protéines : trois d'entre elles sont présentes dans le sérum – facteur H (FH), facteur I (FI), *C4 binding protein* – et trois autres sont

* Service de Néphrologie, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris. ** Inserm U845, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris. *** Service d'Immunologie, Hôpital Georges Pompidou, Paris.

associées aux membranes cellulaires – *membrane cofactor protein* (MCP, CD46), *decay accelerating factor* (DAF, CD55) et *complement receptor 1* (CR1, CD35). Le FH est le régulateur principal de la voie alterne dans la circulation et sur les membranes cellulaires. Il s'agit d'une glycoprotéine de 150 kDa avec une structure comportant 20 unités homologues appelées « *short consensus repeats* » ou SCR. Deux sites de fixation du C3 ont été identifiés. Le premier est localisé au niveau des SCR 1-4 et joue un rôle important dans la régulation de la C3 convertase en phase fluide et le second est localisé au niveau des SCR 9-20 et a la particularité de lier le C3b fixé sur les surfaces. De plus, ce domaine exprime un site de fixation à l'héparine permettant de consolider la liaison entre le C3b et le FH lié aux surfaces. Un second site de fixation du FH pour l'héparine est localisé au niveau du SCR 7. Le FH régule aussi la C3 convertase alterne en augmentant sa dissociation et en agissant comme un cofacteur du FI qui clive le C3b.

CLASSIFICATION DES GLOMÉRULONÉPHRITES MEMBRANOPROLIFÉRATIVES

Les glomérulonéphrites membranoprolifératives (GNMP) sont une cause rare de glomérulonéphrite et représentent respectivement 4 à 7 p. 100 des causes primitives de syndrome néphrotique de l'enfant et de l'adulte [1-3]. La classification des GNMP est fondée sur les données histologiques. Tous les sous-types sont caractérisés par un épaississement des parois capillaires glomérulaires en association à une prolifération cellulaire mésangiale de degré divers. En immunofluorescence, le point commun des différents types de GNMP est la présence de dépôts glomérulaires de C3, avec ou sans dépôts d'immunoglobulines. Au niveau ultrastructural, les dépôts sont localisés dans le mésangium et l'espace sous-endothélial ou bien dans la lamina densa de la membrane basale glomérulaire (MBG), prenant alors l'aspect caractéristique de dépôts denses.

Les *GNMP de type I* (GNMP I) sont caractérisées par des dépôts sous-endothéliaux dans les parois capillaires (fig. 1A, voir Planche couleurs p. 276). La prolifération cellulaire mésangiale et la matrice s'étendent dans les parois capillaires et contribuent à leur épaississement. L'étude en immunofluorescence met en évidence des dépôts granuleux le long des parois capillaires et également dans le mésangium. Ces dépôts sont composés d'immunoglobulines (IgG et moins souvent IgM et IgA) et de complément (C3, C1q et C4). Le type III est un variant du type I avec des dépôts épimembraneux et des altérations complexes de la membrane basale glomérulaire.

Les *GNMP de type II* (GNMP II), appelées aussi de manière plus appropriée maladies des dépôts denses, sont caractérisées par des dépôts denses intramembraneux dans les MBG et tubulaires et la capsule de Bowman (fig. 1B, voir Planche couleurs p. 276). L'immunofluorescence montre des dépôts de C3 dans les capillaires, parfois accompagnés de C1q et C4 et moins souvent d'immunoglobulines. Il existe d'abondants dépôts de C3 en ruban le long des parois des capillaires glomérulaires, mais aussi un aspect granuleux le long de la MBG et dans le mésangium. L'étude en microscopie électronique révèle que ces dépôts sont osmophiles, électron-denses et sont situés dans la lamina densa de la MBG.

Les *glomérulonéphrites à dépôts isolés de C3* (GN C3) sont une entité particulière comprenant des formes membranoprolifératives, d'une part, caractérisées

par des dépôts isolés granuleux de C3, sans immunoglobulines, sous-endothéliaux et dans le mésangium (fig. 1C, voir Planche couleurs p. 276) et, d'autre part, des formes mésangiales caractérisées par des dépôts mésangiaux de C3 sans prolifération mésangiale (fig. 1D, voir Planche couleurs p. 276). En microscopie optique, l'aspect histologique est variable d'un cas à l'autre, mais le signe majeur est l'absence de dépôts denses dans la MBG, la capsule de Bowman ou la membrane basale tubulaire [4-6] ce qui les différencie des GNMP II.

Cependant, cette classification histologique des GNMP ne prend pas en compte les progrès récents dans la compréhension de la physiopathologie de la maladie. En effet, chez la plupart des patients ayant une maladie des dépôts denses, il existe une perte de régulation systémique de la voie alterne du complément. La caractéristique propre à la maladie des dépôts denses n'est pas l'aspect « membranoprolifératif » mais bien la présence de dépôts denses intramembraneux qui rendent la MBG dense aux électrons [7]. Ces dépôts denses contiennent des composants de la voie alterne comprenant le C3 et le complexe terminal [8]. À l'opposé, les GNMP de type I s'accompagnent de dépôts contenant des immunoglobulines et des composants de la voie classique, caractéristiques des maladies à complexes immuns : GNMP I primitives et secondaires à l'hépatite C ou aux maladies auto-immunes. Dans ces formes, l'activation de la voie classique est habituelle mais la voie alterne peut être recrutée secondairement.

GNMP ET HYPOCOMPLÉMENTÉMIE

Les maladies des dépôts denses sont traditionnellement désignées comme des glomérulonéphrites chroniques hypocomplémentémiques. La voie alterne du complément est fréquemment activée au cours de la maladie. Dans une étude rétrospective de 75 patients, le C3 était modérément diminué dans plus de 90 p. 100 des cas au moment du diagnostic et effondré dans 20 p. 100 des cas [9]. Cependant, dans la série de Little et coll. [10], seuls 29 p. 100 des patients avec dépôts denses ont un C3 bas au diagnostic. Il y a moins de données dans les autres types histologiques. Nous avons montré récemment que le taux de C3 était abaissé dans des proportions similaires chez les patients ayant une GNMP II, une GNMP I ou une GN C3 [11]. Même si tous ont des dépôts de C3 en immunofluorescence sur la biopsie rénale, une activation systémique de la voie alterne n'est donc pas toujours détectable. Plusieurs études décrivent une fluctuation du taux de C3, mais il n'y a pas d'informations claires sur la persistance d'une hypocomplémentémie au cours du suivi [12]. Dans la série de Schwartz et coll. [13], les taux de C3 restaient normaux au cours du suivi chez 18 p. 100 des patients. Certaines séries indiquent que l'hypocomplémentémie persistante est associée à un moins bon pronostic [14-16] alors que d'autres comme la nôtre ne trouvent pas de corrélation entre le taux de C3 et l'évolution clinique [13, 17-19].

GNMP ET C3NeF

Les GNMP sont souvent associées à la présence d'un C3NeF, un auto-anticorps dirigé contre la C3 convertase alterne et qui la stabilise [13, 20, 21]. Une activité

C3NeF est en effet observée chez 80 p. 100 des patients ayant une maladie des dépôts denses mais aussi chez 37 à 42 p. 100 des patients ayant une GNMP I ou une GN C3 [4, 13, 22]. Indépendamment du type histologique, la présence d'un C3NeF est associée à des signes d'activation systémique de la voie alterne chez plus de la moitié des patients, comme en témoigne un taux de C3 abaissé. Cette activité C3NeF fluctue au cours du suivi chez un tiers des patients. Certains groupes ont montré une dégradation accélérée de la fonction rénale chez les patients ayant un C3NeF [14, 22, 23] alors qu'aucune différence de survie rénale n'était montrée dans l'étude de Schwertz et coll. [13]. Les résultats préliminaires obtenus par notre groupe à partir d'une large série de patients qui présentent une GNMP montrent au contraire une meilleure survie rénale chez les patients ayant un C3 NeF [11]. West [24] a émis l'hypothèse que le C3NeF est seulement un facteur prédisposant pour la survenue d'une GNMP. Il est intéressant de noter que tous les C3NeF ne semblent pas dirigés contre le même épitope et que les épitopes peuvent changer chez un même individu au cours du temps [3, 25, 26]. L'existence d'un C3NeF atypique qui stabilise la C3 convertase liée aux cellules mais ayant un effet modéré sur la C3 convertase fluide a été suggérée chez les patients ayant un taux de C3 normal [27]. Certains ont même émis l'hypothèse que le C3NeF serait un marqueur particulier à certaines formes de GNMP [22]. Le rôle du C3NeF dans le mécanisme de la maladie et sa contribution à la progression des lésions restent donc inconnus. Les maladies des dépôts denses avec présence d'un C3NeF peuvent être associées à une lipodystrophie partielle [3].

Enfin, ce C3NeF peut apparaître chez certains sujets porteurs d'une mutation du CFH [4, 24, 28].

MUTATIONS DANS LES GÈNES RÉGULATEURS DU COMPLÉMENT

Dans la littérature, des mutations du CFH sont observées chez une petite minorité des patients atteints de GNMP. Ainsi, treize patients et un total de 10 pedigrees avec mutation de CFH ont été décrits. Dans 5 pedigrees, un déficit complet en FH a été trouvé [28-31]. Levy et coll. [29] ont rapporté le premier déficit complet en FH chez deux frères algériens ayant une GNMP II de révélation très précoce, atypique par la présence de dépôts intramembraneux segmentaires. L'anomalie génétique était une mutation homozygote C431S localisée dans le SCR 7 [30]. Une autre patiente atteinte de GNMP I depuis l'adolescence [30] avait une mutation homozygote C673S dans le SCR 11. Une GNMP II a été rapportée chez 2 patients ayant un C3NeF et une délétion homozygote au sein du SCR4 du CFH (del Lys224) [28, 32]. La protéine mutante avait une capacité de régulation de la C3 convertase dans le plasma altérée. Un patient présentait une GNMP I et un déficit complet dû à une mutation homozygote localisée dans le SCR 10 (Pro621Thr). Cependant, il avait aussi un antécédent d'hépatite B [31]. Notre groupe a décrit une famille avec GNMP chez 2 frères, déficit complet en FH et mutation homozygote dans le SCR 2 mais aucune donnée clinique ou histologique supplémentaire n'est disponible [30]. Un autre patient était porteur d'une mutation hétérozygote composite impliquant une

cystéine dans les SCR 9 (C518R) et 16 (C991Y) [33] et l'atteinte histologique comprenait des dépôts glomérulaires de collagène fibrillaire. Au total, la plupart des anomalies génétiques retrouvées impliquent des cystéines qui jouent un rôle dans la formation de ponts disulfures et ces mutations pourraient donc modifier la structure tertiaire du FH.

Notre groupe a mis en évidence des mutations hétérozygotes dans le gène du CFH chez trois patients ayant une GN C3 (G650V dans le SCR 11, R1210C dans le SCR 20 et P76X dans le SCR 2) [4]. De plus, dans cette série de 19 patients atteints de ce type de glomérulonéphrite, nous avons également trouvé deux mutations hétérozygotes dans le gène du CFI (A222G et G243D) et un patient double hétérozygote pour une mutation et un polymorphisme rare dans le gène de MCP (V181M et A304V). La majorité de ces patients porteurs d'une mutation avaient une forme de GN C3 sans prolifération mais avec uniquement des dépôts mésangiaux. Trois de ces mutations sont clairement associées à une dérégulation de la voie alterne. La mutation A304V rend MCP incapable de contrôler la voie alterne à la surface cellulaire [34] ; la mutation R1210C empêche le FH de protéger les surfaces cellulaires contre l'activation du complément [35] et la délétion d'un nucléotide dans le gène du FH est associée à un déficit hétérozygote [30].

Enfin, nous avons récemment identifié une mutation homozygote ou hétérozygote dans un gène du complément chez 20 p. 100 d'une série de patients explorés pour GNMP [11].

Un lien entre GNMP et lésions rétinienne est connu depuis une vingtaine d'années. En effet, les patients ayant une maladie des dépôts denses peuvent présenter des drusen, des dépôts localisés entre l'épithélium pigmentaire rétinien et la membrane de Bruch. Plus récemment, des protéines du système du complément et des protéines régulatrices ont été identifiées au sein de ces drusen qui sont aussi associés à la dégénérescence maculaire liée à l'âge à un stade précoce. Des polymorphismes de susceptibilité à cette maladie ont été mis en évidence au sein de gènes du complément, en particulier le FH, mais aussi le *complement factor H related 1* et 3, le facteur B, le C2 et le C3 [36].

Récemment, un patient avec une GNMP tardive, une mutation hétérozygote du CFH et le variant de susceptibilité à la dégénérescence maculaire liée à l'âge Tyr402His a été rapporté [37]. Une prévalence accrue de l'haplotype du C3, du variant du CFH, H402Y, ou de variants de *CFH related protein 5* (CFHR5) ont été mis en évidence en association aux GNMP II, même si leurs conséquences fonctionnelles restent inconnues [38].

ANTICORPS ANTI-FH

Une chaîne légère monoclonale lambda a été isolée dans le sérum et les urines d'un patient ayant une GNMP avec hypocomplémentémie [39]. In vitro, cette chaîne légère activait efficacement la voie alterne. Cet anticorps se fixait au SCR 3 du FH et inhibait de ce fait la C3 convertase dans la phase fluide. Des anticorps anti-FH reconnaissant d'autres épitopes pourraient être retrouvés chez les patients ayant une GNMP.

RÔLE DU COMPLÉMENT DANS LE MÉCANISME DES LÉSIONS DE GNMP

La perte de contrôle de la voie alterne semble donc jouer un rôle crucial dans le mécanisme des lésions de GNMP et dans la survenue de dépôts de C3 dans les tissus [40]. Chez tous ces patients, des dépôts de C3 sont présents dans le mésangium et/ou le long de la membrane basale glomérulaire dans l'espace sous-endothélial ou bien dans la lamina densa de la MBG témoignant d'une activation de la voie alterne du complément. Le point caractéristique des maladies des dépôts denses est la présence de dépôts électron-denses dans la lamina densa de la MBG [3]. Des dépôts ne contenant que du C3 sans immunoglobulines et sans dépôts denses intra-membraneux dans les MBG caractérisent les GN C3 et témoignent d'une activation de la voie alterne du complément [41]. Dans les GNMP I, des dépôts glomérulaires d'immunoglobulines sont présents en association aux dépôts sous-endothéliaux de complément. Des études antérieures ont montré que les GNMP I étaient étroitement associées à l'infection chronique par l'hépatite C mais aussi à d'autres infections bactériennes. Ces GNMP sont un modèle de maladie par complexes immuns. Par exemple, le virus de l'hépatite C est présent dans les dépôts. Le recrutement de la voie alterne pourrait se faire de trois manières distinctes : 1) une activation de la voie alterne par les immunoglobulines déposées puisque les fragments Fab2 des immunoglobulines sont connus pour activer la voie alterne ; 2) une activation de la voie alterne par des fragments viraux ou bactériens présents dans les dépôts ; 3) un recrutement de la voie alterne par le C3b, produit de la convertase classique.

Il est intéressant de noter que si les patients ont des biopsies itératives aucune évolution d'un type histologique vers un autre n'est notée, prouvant l'existence d'entités spécifiques. Dans tous les types histologiques également, les GNMP récidivent sur le transplant avec des lésions identiques à celles du rein natif, mettant en évidence l'existence d'un facteur systémique lié à l'hôte. Cependant, la classification histologique classiquement utilisée n'est pas associée à un profil spécifique d'anomalies de la voie alterne du complément et les taux de C3 sont similaires entre les types histologiques ainsi que les mutations identifiées. La classification n'a pas non plus de valeur prédictive sur la survie rénale [10, 19]. Enfin, le risque de récurrence après transplantation n'est pas différent selon le type histologique [10].

APPORTS DES MODÈLES ANIMAUX

Les dépôts de C3 sont donc le point commun histologique de ces patients alors que la présence de dépôts denses est inconstante. Des données expérimentales témoignent aussi du rôle du FH dans l'apparition et la localisation des dépôts de C3. Une maladie des dépôts denses létale a été décrite chez des porcs déficients en FH [42, 43]. L'apparition des dépôts denses intra-membraneux était précédée par des dépôts sous-endothéliaux. En microscopie immuno-électronique, les dépôts contenaient du C3 et aussi du C5b-9 [44]. De plus, la perfusion de plasma de porc normal visant à

remplacer la protéine déficiente permettait de majorer le taux de C3 plasmatique et la survie des animaux [43].

Les souris déficientes en Cfh chez lesquelles le gène du Cfh a été inactivé (FH^{-/-}) développent une GN C3 avec prolifération mésangiale et dépôts de C3 sous-endothéliaux sans dépôts denses intra-membraneux [45]. Le taux de C3 est diminué et la majorité du C3 est convertie en C3b. L'introduction d'une seconde mutation dans le gène du facteur B prévient le développement d'une glomérulonéphrite. La C3 convertase C3bBb et le clivage excessif du C3 jouent donc un rôle important dans le mécanisme de la glomérulonéphrite. Des animaux déficients en FH et en C5 ont été créés : dans cette situation, l'hypercellularité glomérulaire est diminuée et la survie améliorée [46]. L'absence de C5 n'empêche cependant pas l'apparition de dépôts de C3 le long de la MBG. Les souris déficientes en FI ont une expansion de la matrice mésangiale et des dépôts mésangiaux de C3, sans dépôts le long des MBG et sans anomalie clinique [47]. Chez les souris ayant un déficit combiné en FH et en FI, les dépôts sous-endothéliaux de C3 et les anomalies morphologiques de la membrane basale glomérulaire disparaissent [47]. De ce fait, la génération de fragments activés de C3 médiée par le FI dans la circulation, sous l'influence du FH, est une étape déterminante pour la localisation des dépôts et suggère que le C3b plasmatique a pour cible le mésangium alors que les métabolites du C3b ont pour cible la membrane basale glomérulaire [48]. En l'absence d'un FH efficace, l'activation excessive de la phase fluide peut conduire à des dépôts de C3b/iC3b dans les tissus. De plus, la fixation du C3NeF sur le C3Bb augmente le clivage du C3 en C3b qui est irréversiblement inactivé en iC3b par le FI et le FH dans la phase fluide. La membrane basale glomérulaire n'exprime pas de protéines de régulation mais pourrait piéger du FH et participer aussi localement à cette phase d'inactivation du C3b. Puisque la majorité des patients avec maladie des dépôts denses ont un C3NeF [3], ce phénomène pourrait expliquer la présence de dépôts denses intra-membraneux dans cette pathologie. Cependant, 40 p. 100 environ des patients sans dépôts denses ont aussi un C3NeF. Les stimuli conduisant ensuite à la prolifération et à la progression de la maladie sont inconnus.

GNMP ET SYNDROMES HÉMOLYTIQUES ET URÉMIQUES

Certaines mutations identifiées dans les GNMP ont aussi été rapportées chez des patients ayant un syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa). Cela illustre à nouveau que les GNMP et les SHUa partagent des facteurs de susceptibilité génétique et une part de physiopathologie commune. La raison pour laquelle certains patients ayant une mutation homozygote ou hétérozygote dans un gène du complément développent un SHUa et d'autres une GNMP reste mystérieuse. Cependant, la description de porteurs de mutation de CFH asymptomatiques et le spectre des manifestations cliniques possibles indiquent que d'autres facteurs génétiques ou environnementaux, y compris des polymorphismes du gène de MCP ou des microorganismes, jouent probablement un rôle additionnel dans l'initiation ou l'expression de la maladie.

ÉVOLUTION ET TRAITEMENT

Les GNMP sont associées à une détérioration chronique de la fonction rénale conduisant à l'insuffisance rénale terminale en moins de 10 ans chez 50 à 84 p. 100 des patients [3, 10, 13, 17, 19, 40, 49-54]. Le traitement optimal reste mal défini en raison de l'absence de large étude. Le blocage du système rénine-angiotensine pourrait être associé à une meilleure survie rénale comme dans d'autres néphropathies glomérulaires [55]. Les traitements immunosuppresseurs pourraient être utiles pour préserver la fonction rénale, en particulier chez les patients qui ont un C3NeF. Nas et coll. [56] ont montré que dans les maladies des dépôts denses la combinaison d'un immunosuppresseur et d'un bloqueur du système rénine-angiotensine était le traitement optimal. Plusieurs types de traitement ont été proposés, comprenant plasmaphéreses, mycophénolate mofétil ou d'autres immunosuppresseurs, seuls ou en association. L'effet des corticoïdes reste l'objet de débats mais un traitement alterné à forte dose chez l'enfant ayant un syndrome néphrotique et/ou une insuffisance rénale est recommandé [16, 57, 58].

La compréhension des GNMP en tant que maladies médiées par le système du complément offre de nouvelles perspectives thérapeutiques prometteuses. Les patients avec une mutation dans les protéines régulatrices du complément conduisant à une hyperactivation de la voie alterne pourraient être traités par la protéine déficiente purifiée ou recombinante pour rétablir sa fonction. D'autre part, les anticorps dirigés contre certains composants de la cascade du complément pourraient permettre de prévenir l'activation incontrôlée. L'écilizumab, un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le C5, est un anticorps de ce type qui a déjà été utilisé dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne et dans le SHUa avec peu d'effets secondaires [40, 59, 60].

RÔLE DE LA VOIE ALTERNE DU COMPLÉMENT DANS D'AUTRES NÉPHROPATHIES

Le rôle d'une activation de la voie alterne dans les glomérulopathies ne se limite pas aux GNMP. Des données expérimentales issues du modèle de rat de néphrite de Heymann de glomérulonéphrite extra-membraneuse ont montré que les dépôts d'IgG dans l'espace sous-endothélial initient l'activation du complément et les lésions des podocytes médiées par le C5b-9 [61]. Même si les IgG peuvent activer la voie classique, il existe aussi des arguments pour montrer qu'une activation de la voie alterne se produit dans cette néphrite qui pourrait se produire en raison de l'absence, de la dysfonction ou de l'inhibition des protéines régulatrices du complément au niveau du podocyte. En raison d'un manque relatif de protéines régulatrices et d'une exposition des cellules tubulaires à des protéines activatrices du complément, il pourrait exister une activation de la voie alterne et des lésions tubulaires médiées par le C5b-9. Il existe aussi des arguments forts démontrant le rôle du complément dans la physiopathologie des vascularites associées aux ANCA. Chez les souris $Mpo^{-/-}$, l'induction d'une glomérulonéphrite avec des IgG anti-MPO ou des splénocytes anti-MPO nécessite l'activation de la voie alterne du complément

[62]. De plus, un traitement par anticorps anti-C5 atténue les lésions induites [63]. Même si les vascularites associées aux ANCA sont caractérisées par l'absence de dépôts immuns, des dépôts d'Ig et de complément sont parfois retrouvés [64-66]. Le complexe d'attaque membranaire (MAC), le C3d et les facteurs B et P peuvent être détectés dans les glomérules et les petits vaisseaux de ces patients [67]. La présence du MAC qui est le produit final d'activation du complément apporte une preuve de son activation. Le MAC peut créer des dommages directs au niveau de l'endothélium des capillaires glomérulaires et des artéioles et des cellules mésangiales. Il peut aussi induire l'expression de molécules d'adhésion leucocytaire qui pourraient jouer un rôle important dans la réponse inflammatoire des neutrophiles [68] ce qui pourrait être un élément clé dans le mécanisme des vascularites associées aux ANCA. La présence de C3d, plus particulièrement au niveau des lésions actives, prouve elle aussi l'existence d'une activation locale du complément chez ces patients. De plus, l'activation des neutrophiles par les ANCA anti-MPO induit le relargage de facteurs qui activent le complément et génèrent du C3a, du facteur B et de la properdine [62, 69]. L'activation locale des neutrophiles peut conduire à un déséquilibre des protéines de régulation du système du complément dans les zones lésées des glomérules [70-72]. Un cercle vicieux d'activation du complément via la voie alterne pourrait donc s'enclencher [73].

En revanche, une série de 46 patients ayant une néphropathie à IgA a été explorée à la recherche de polymorphismes du FH mais aucune anomalie n'a été décelée [74].

CONCLUSION

La régulation du complément est essentielle pour maintenir l'intégrité des cellules rénales et en particulier de la membrane basale glomérulaire. Il existe un lien entre glomérulonéphrites avec dépôts de C3 et défaut de contrôle de la voie alterne du complément. Ce défaut de contrôle peut aboutir soit à des anomalies de la régulation locale, soit à une activation systémique incontrôlée. Les effets d'une activation excessive de la voie alterne sont cependant variés et notre compréhension des mécanismes exacts par lesquels les anomalies du complément conduisent à un phénotype particulier est encore limitée. L'identification d'anomalies du complément dans différents sous-groupes de patients atteints de GNMP suggère qu'une classification basée sur la physiopathologie serait plus appropriée.

BIBLIOGRAPHIE

1. ORTH SR, RITZ E. The nephrotic syndrome. *N Engl J Med*, 1998, 338 : 1202-1211.
2. CHADBAN SJ, ATKINS RC. Glomerulonephritis. *Lancet*, 2005, 365 : 1797-1806.
3. APPEL GB, COOK HT, HAGEMAN G et al. Membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease) : an update. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16 : 1392-1403.
4. SERVAIS A, FREMEAUX-BACCHI V, LEQUINTREC M et al. Primary glomerulonephritis with isolated C3 deposits : a new entity which shares common genetic risk factors with haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet*, 2007, 44 : 193-199.

5. BERGER J, NOEL L, YANEVA H. Complement deposition in the kidney. *In* : J Hamburger. *Advances in Nephrology*, vol 4. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1975.
6. BOYER O, NOEL LH, BALZAMO E et al. Complement factor H deficiency and posttransplantation glomerulonephritis with isolated C3 deposits. *Am J Kidney Dis*, 2008, *51* : 671-677.
7. WALKER PD, FERRARIO F, JOH K et al. Dense deposit disease is not a membranoproliferative glomerulonephritis. *Mod Pathol*, 2007, *20* : 605-616.
8. SETHI S, GAMEZ JD, VRANA JA et al. Glomeruli of Dense Deposit Disease contain components of the alternative and terminal complement pathway. *Kidney Int*, 2009, *75* : 952-960.
9. BRAUN MC, STABLEIN DM, HAMIWKA LA et al. Recurrence of membranoproliferative glomerulonephritis type II in renal allografts : The North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study experience. *J Am Soc Nephrol*, 2005, *16* : 2225-2233.
10. LITTLE MA, DUPONT P, CAMPBELL E et al. Severity of primary MPGN, rather than MPGN type, determines renal survival and post-transplantation recurrence risk. *Kidney Int*, 2006, *69* : 504-511.
11. SERVAIS A, NOËL L, LOIRAT C et al. Influence of complement on the clinical course of patients with membranoproliferative glomerulonephritis. *ASN, San Diego*, abstract 2009.
12. LICHT C, FREMEAUX-BACCHI V. Hereditary and acquired complement dysregulation in membranoproliferative glomerulonephritis. *Thromb Haemost*, 2009, *101* : 271-278.
13. SCHWERTZ R, ROTHER U, ANDERS D et al. Complement analysis in children with idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis : a long-term follow-up. *Pediatr Allergy Immunol*, 2001, *12* : 166-172.
14. KLEIN M, POUCELL S, ARBUS GS et al. Characteristics of a benign subtype of dense deposit disease : comparison with the progressive form of this disease. *Clin Nephrol*, 1983, *20* : 163-171.
15. KASHTAN CE, BURKE B, BURCH G et al. Dense intramembranous deposit disease : a clinical comparison of histological subtypes. *Clin Nephrol*, 1990, *33* : 1-6.
16. GARCIA-DE LA PUENTE S, OROZCO-LOZA IL, ZALTZMAN-GIRSHEVICH S et al. Prognostic factors in children with membranoproliferative glomerulonephritis type I. *Pediatr Nephrol*, 2008, *23* : 929-935.
17. DI BELGIOJOSO B, TARANTINO A, COLASANTI G et al. The prognostic value of some clinical and histological parameters in membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) : report of 112 cases. *Nephron*, 1977, *19* : 250-258.
18. BENNETT WM, FASSETT RG, WALKER RG et al. Mesangiocapillary glomerulonephritis type II (dense-deposit disease) : clinical features of progressive disease. *Am J Kidney Dis*, 1989, *13* : 469-476.
19. CAMERON JS, TURNER DR, HEATON J et al. Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis. Comparison of types I and II in children and adults and long-term prognosis. *Am J Med*, 1983, *74* : 175-192.
20. DAHA MR, VAN ES LA. Further evidence for the antibody nature of C3 nephritic factor (C3NeF). *J Immunol*, 1979, *123* : 755-758.
21. SPITZER RE, STITZEL AE, TSOKOS GC. Study of the idiotypic response to autoantibody to the alternative pathway C3/C5 convertase in normal individuals, patients with membranoproliferative glomerulonephritis, and experimental animals. *Clin Immunol Immunopathol*, 1992, *62* : 291-294.
22. SCHENA FP, PERTOSA G, STANZIALE P et al. Biological significance of the C3 nephritic factor in membranoproliferative glomerulonephritis. *Clin Nephrol*, 1982, *18* : 240-246.
23. SEINO J, NARITA M, NOSHIRO H et al. Alteration of C3 nephritic factor in a patient with membranoproliferative glomerulonephritis type II. *Nephron*, 1995, *69* : 114-115.
24. WEST CD. Nephritic factors predispose to chronic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis*, 1994, *24* : 956-963.
25. OHI H, WATANABE S, FUJITA T et al. Significance of C3 nephritic factor (C3NeF) in non-hypocomplementaemic serum with membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN). *Clin Exp Immunol*, 1992, *89* : 479-484.
26. SPITZER RE, STITZEL AE. Loss of autoantibody activity by alteration in autoantigen. *Clin Immunol Immunopathol*, 1996, *80* : 211-213.
27. NG YC, PETERS DK. C3 nephritic factor (C3NeF) : dissociation of cell-bound and fluid phase stabilization of alternative pathway C3 convertase. *Clin Exp Immunol*, 1986, *65* : 450-457.
28. LICHT C, HEINEN S, JOZSI M et al. Deletion of Lys224 in regulatory domain 4 of Factor H reveals a novel pathomechanism for dense deposit disease (MPGN II). *Kidney Int*, 2006, *70* : 42-50.

29. LEVY M, HALBWACHS-MECARELLI L, GUBLER MC et al. H deficiency in two brothers with atypical dense intramembranous deposit disease. *Kidney Int*, 1986, *30* : 949-956.
30. DRAGON-DUREY MA, FREMEAUX-BACCHI V, LOIRAT C et al. Heterozygous and homozygous factor h deficiencies associated with hemolytic uremic syndrome or membranoproliferative glomerulonephritis : report and genetic analysis of 16 cases. *J Am Soc Nephrol*, 2004, *15* : 787-795.
31. VAZIRI-SANI F, HOLMBERG L, SJÖHOLM AG et al. Phenotypic expression of factor H mutations in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int*, 2006, *69* : 981-988.
32. LICHT C, SCHLOTZER-SCHREHARDT U, KIRSCHFINK M et al. MPGN II--genetically determined by defective complement regulation? *Pediatr Nephrol*, 2007, *22* : 2-9.
33. AULT BH, SCHMIDT BZ, FOWLER NL et al. Human factor H deficiency. Mutations in framework cysteine residues and block in H protein secretion and intracellular catabolism. *J Biol Chem*, 1997, *272* : 25168-25175.
34. FANG CJ, FREMEAUX-BACCHI V, LISZEWSKI MK et al. Membrane cofactor protein mutations in atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS), fatal Stx-HUS, C3 glomerulonephritis, and the HELLP syndrome. *Blood*, 2008, *111* : 624-632.
35. MARTINEZ-BARRICARTE R, PIANETTI G, GAUTARD R et al. The complement factor H R1210C mutation is associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*, 2008, *19* : 639-646.
36. ANDERSON DH, RADEKE MJ, GALLO NB et al. The pivotal role of the complement system in aging and age-related macular degeneration : Hypothesis re-visited. *Prog Retin Eye Res*, 2009 (in press).
37. FRITSCHÉ LG, LOENHARDT T, JANSSEN A et al. Age-related macular degeneration is associated with an unstable ARMS2 (LOC387715) mRNA. *Nat Genet*, 2008, *40* : 892-896.
38. ABRERA-ABELEDA MA, NISHIMURA C, SMITH JL et al. Variations in the complement regulatory genes factor H (CFH) and factor H related 5 (CFHR5) are associated with membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease). *J Med Genet*, 2006, *43* : 582-589.
39. MERI S, KOISTINEN V, MIETTINEN A. Activation of the alternative pathway of complement by monoclonal lambda light chains in membranoproliferative glomerulonephritis. *J Exp Med*, 1992, *175* : 939-950.
40. SMITH RJ, ALEXANDER J, BARLOW PN et al. New approaches to the treatment of dense deposit disease. *J Am Soc Nephrol*, 2007, *18* : 2447-2456.
41. MANUELIAN T, HELLWAGE J, MERI S et al. Mutations in factor H reduce binding affinity to C3b and heparin and surface attachment to endothelial cells in hemolytic uremic syndrome. *J Clin Invest*, 2003, *111* : 1181-1190.
42. JANSEN JH, HOGASEN K, MOLLNES TE. Extensive complement activation in hereditary porcine membranoproliferative glomerulonephritis type II (porcine dense deposit disease). *Am J Pathol*, 1993, *143* : 1356-1365.
43. HOGASEN K, JANSEN JH, MOLLNES TE et al. Hereditary porcine membranoproliferative glomerulonephritis type II is caused by factor H deficiency. *J Clin Invest*, 1995, *95* : 1054-1061.
44. JANSEN JH, HOGASEN K, HARBOE M et al. In situ complement activation in porcine membranoproliferative glomerulonephritis type II. *Kidney Int*, 1998, *53* : 331-349.
45. PICKERING MC, COOK HT, WARREN J et al. Uncontrolled C3 activation causes membranoproliferative glomerulonephritis in mice deficient in complement factor H. *Nat Genet*, 2002, *31* : 424-428.
46. PICKERING MC, WARREN J, ROSE KL et al. Prevention of C5 activation ameliorates spontaneous and experimental glomerulonephritis in factor H-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, *103* : 9649-9654.
47. ROSE KL, PAIXAO-CAVALCANTE D, FISH J et al. Factor I is required for the development of membranoproliferative glomerulonephritis in factor H-deficient mice. *J Clin Invest*, 2008, *118* : 608-618.
48. PICKERING MC, COOK HT. Translational mini-review series on complement factor H : renal diseases associated with complement factor H : novel insights from humans and animals. *Clin Exp Immunol*, 2008, *151* : 210-230.
49. SWAINSON CP, ROBSON JS, THOMSON D et al. Mesangiocapillary glomerulonephritis : a long-term study of 40 cases. *J Pathol*, 1983, *141* : 449-468.
50. DROZ D, NOEL LH, BARBANÉL C et al. Evolution a long terme des glomerulonephrites membranoproliferatives de l'adulte : remission spontanee durable chez 13 malades avec etude de biopsies renales iteratives dans 5 cas. *Nephrologie*, 1982, *3* : 6-11.

51. McENERY PT. Membranoproliferative glomerulonephritis : the Cincinnati experience--cumulative renal survival from 1957 to 1989. *J Pediatr*, 1990, *116* : S109-114.
52. TARSHISH P, BERNSTEIN J, TOBIN JN et al. Treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis with alternate-day prednisone--a report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol*, 1992, *6* : 123-130.
53. ARSLAN S, SAATCI U, OZEN S et al. Membranoproliferative glomerulonephritis in childhood : factors affecting prognosis. *Int Urol Nephrol*, 1997, *29* : 711-716.
54. CANSICK JC, LENNON R, CUMMINS CL et al. Prognosis, treatment and outcome of childhood mesangiocapillary (membranoproliferative) glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, *19* : 2769-2777.
55. RUGGENENTI P, PERNA A, GHERARDI G et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet*, 1999, *354* : 359-364.
56. NASR SH, VALERI AM, APPEL GB et al. Dense deposit disease : clinicopathologic study of 32 pediatric and adult patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, *4* : 22-32.
57. LEVIN A. Management of membranoproliferative glomerulonephritis : evidence-based recommendations. *Kidney Int*, 1999, *70* : S41-46.
58. McENERY PT, McADAMS AJ, WEST CD. The effect of prednisone in a high-dose, alternate-day regimen on the natural history of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis. *Medicine (Baltimore)*, 1985, *64* : 401-424.
59. HILLMEN P, HALL C, MARSH JC et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*, 2004, *350* : 552-559.
60. HILLMEN P, YOUNG NS, SCHUBERT J et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*, 2006, *355* : 1233-1243.
61. CUNNINGHAM PN, QUIGG RJ. Contrasting roles of complement activation and its regulation in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2005, *16* : 1214-1222.
62. XIAO H, SCHREIBER A, HEERINGA P et al. Alternative complement pathway in the pathogenesis of disease mediated by anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Am J Pathol*, 2007, *170* : 52-64.
63. HUUGEN D, VAN ESCH A, XIAO H et al. Inhibition of complement factor C5 protects against anti-myeloperoxidase antibody-mediated glomerulonephritis in mice. *Kidney Int*, 2007, *71* : 646-654.
64. HAAS M, EUSTACE JA. Immune complex deposits in ANCA-associated crescentic glomerulonephritis : a study of 126 cases. *Kidney Int*, 2004, *65* : 2145-2152.
65. NEUMANN I, BIRCK R, NEWMAN M et al. SCG/Kinjoh mice : a model of ANCA-associated crescentic glomerulonephritis with immune deposits. *Kidney Int*, 2003, *64* : 140-148.
66. YU F, CHEN M, GAO Y et al. Clinical and pathological features of renal involvement in propylthiouracil-associated ANCA-positive vasculitis. *Am J Kidney Dis*, 2007, *49* : 607-614.
67. XING GQ, CHEN M, LIU G et al. Differential deposition of C4d and MBL in glomeruli of patients with ANCA-negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *J Clin Immunol*, 2009, (in press).
68. KILGORE KS, WARD PA, WARREN JS. Neutrophil adhesion to human endothelial cells is induced by the membrane attack complex : the roles of P-selectin and platelet activating factor. *Inflammation*, 1998, *22* : 583-598.
69. SCHWAEBLE WJ, REID KB. Does properdin crosslink the cellular and the humoral immune response? *Immunol Today*, 1999, *20* : 17-21.
70. MOLL S, MIOT S, SADALLAH S et al. No complement receptor 1 stumps on podocytes in human glomerulopathies. *Kidney Int*, 2001, *59* : 160-168.
71. NOMURA A, NISHIKAWA K, YUZAWA Y et al. Tubulointerstitial injury induced in rats by a monoclonal antibody that inhibits function of a membrane inhibitor of complement. *J Clin Invest*, 1995, *96* : 2348-2356.
72. NANGAKU M. Complement regulatory proteins in glomerular diseases. *Kidney Int* 1998, *54* : 1419-1428.
73. VAN TIMMEREN MM, CHEN M, HEERINGA P. Review article : Pathogenic role of complement activation in anti-neutrophil cytoplasmic auto-antibody-associated vasculitis. *Nephrology (Carlton)*, 2009, *14* : 16-25.
74. EDEY M, STRAIN L, WARD R et al. Is complement factor H a susceptibility factor for IgA nephropathy ? *Mol Immunol*, 2009, *46* : 1405-1408.