

Les glomérulonéphrites membranoprolifératives primitives : quelques considérations cliniques à propos d'un cas

Membranoproliferative Glomerulonephritis: Clinical Considerations about a Case

F. Fakhouri · C. Kandel-Aznar

Reçu le 18 juillet 2017 ; accepté le 21 septembre 2017
© SRLF et Lavoisier SAS 2017

Résumé Les glomérulonéphrites membranoprolifératives primitives ont connu durant la dernière décennie des bouleversements dans leur classification et dans leur approche clinique. De nouvelles classifications ont ainsi été proposées, aboutissant à l'individualisation d'une nouvelle entité, la glomérulopathie à dépôts glomérulaires de C3 isolés ou prédominants. L'exploration du système du complément a permis de préciser la part des anomalies constitutionnelles ou acquises de la régulation de la voie alterne dans la physiopathologie de ces néphropathies. Enfin, ces avancées ont coïncidé avec la disponibilité en pratique clinique du premier inhibiteur du complément, l'eculizumab, et le développement d'un nombre croissant de modulateurs de la voie alterne, ce qui laisse espérer à court terme un traitement spécifique de ces maladies rénales sévères.

Mots clés Glomérulonéphrite membranoproliférative · Glomérulopathie à dépôts de C3 · Complément

Abstract During the last decade, the classification and clinical approach of primary membranoproliferative glomerulonephritis have dramatically been changed. New proposed classification led to the individualization of a new entity, C3 glomerulopathy defined by exclusive or predominant glomerular C3 deposits. Complement workup helped in defining the place of constitutional and acquired dysregulation of the complement alternative pathway in the pathogenesis of these nephropathies. Finally, these advances have coincided with the availability of the first complement inhibitor,

eculizumab, and the development of a growing number of complement modulators, paving the way for specific treatments of these severe renal diseases.

Keywords Membranoproliferative glomerulonephritis · C3 glomerulopathy · Complement

Une femme âgée de 52 ans est admise aux urgences pour des œdèmes importants des membres inférieurs et une prise de poids de 5 kg. Elle présente une hypertension artérielle (150/95 mmHg) découverte six mois auparavant. Les examens réalisés rattachent rapidement ces œdèmes à un syndrome néphrotique (protéinurie de 4,5 g/24, albuminémie de 26 g/l) associé à une insuffisance rénale aiguë (un bilan réalisé quatre mois auparavant montrait une fonction rénale normale) et modérée (créatininémie de 135 µmol/l). Elle est transférée dans le service de néphrologie où une ponction-biopsie rénale est réalisée. Une glomérulonéphrite membranoproliférative (GNMP) est diagnostiquée (Fig. 1A, B).

Qu'est-ce qu'une GNMP ?

Le terme « membranoprolifératif » désigne essentiellement un aspect des glomérules en microscopie optique : une expansion de la matrice mésangiale, une prolifération des cellules mésangiales et un dédoublement de la membrane basale glomérulaire (« doubles contours ») expliqué classiquement par l'expansion du mésangium, mais dont les mécanismes pourraient être plus complexes. Même si les glomérulopathies sont classiquement définies par un aspect histologique, qu'il soit en microscopie optique (« lésions glomérulaires minimales ») ou en immunofluorescence (« glomérulonéphrite extramembraneuse », « glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA »), la définition d'un groupe de pathologies rénales se fondant sur l'aspect « membranoprolifératif » soulève quelques problèmes. Le premier est que cet aspect histologique est rencontré dans un très grand nombre de pathologies allant de la néphropathie lupique aux infections subaiguës/chroniques (endocardites par exemple) en passant par la cryoglobulinémie et même

F. Fakhouri (✉)
Service de néphrologie et d'immunologie, CHU de Nantes,
30, boulevard Jean-Monnet, F-44000 Nantes, France
e-mail : fadi.fakhouri@univ-nantes.fr

C. Kandel-Aznar
Service d'anatomie pathologique, CHU de Nantes,
30, boulevard Jean-Monnet, F-44000 Nantes, France

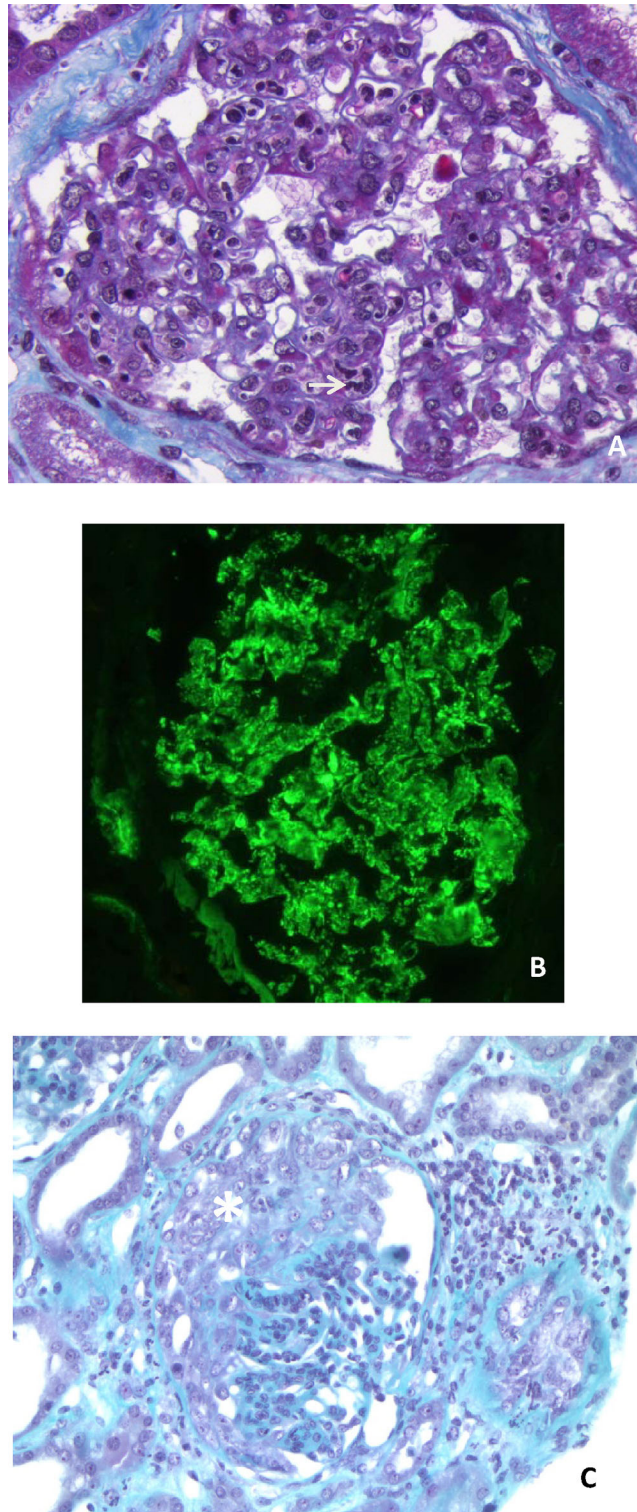


Fig. 1 Ponction-biopsie rénale réalisée chez une patiente de 52 ans présentant un syndrome néphrotique et une insuffisance rénale modérée. 1) Microscopie optique (trichrome de Masson, $\times 200$), prolifération mésangiale modérée, présence de nombreuses cellules inflammatoires dans les capillaires (\rightarrow). Pas de prolifération extracapillaire notée. 2) Étude en immunofluorescence ($\times 40$). Présence de dépôts glomérulaires exclusifs intenses de C3. 3) Ponction-biopsie rénale réalisée chez la même patiente plusieurs années après la présentation initiale. Microscopie optique (trichrome de Masson, $\times 200$). Prolifération extracapillaire (« croissant ») associée à une prolifération mésangiale modérée.

les microangiopathies thrombotiques rénales (« doubles contours »). Le deuxième est que des GNMP peuvent paradoxalement ne pas avoir l'aspect histologique typique de « membranoprolifératif ». Certaines ont des anomalies histologiques minimales en microscopie optique, d'autres ont un aspect proche des glomérulonéphrites aiguës postinfectieuses ou comportent une prolifération extracapillaire (« croissants ») [1]. En réalité, le seul point commun des GNMP n'est pas leur aspect en microscopie optique, mais celui en étude en immunofluorescence. Elles sont toutes caractérisées par des dépôts de complément, principalement des fragments d'activation du C3, un composant central de la voie alterne du complément. Ces dépôts de C3 peuvent être associés dans certains cas à des dépôts d'immunoglobulines.

Les GNMP ont été longtemps classées en trois sous-types en fonction de la nature et de la localisation des dépôts immuns (Fig. 2A) :

- GNMP de type I caractérisée par des dépôts d'immunoglobulines et de complément en position endomembraneuse ;
- GNMP de type II caractérisée par des dépôts de C3 et des dépôts denses en microscopie électronique (« maladie des dépôts denses » ou *dense deposits disease* [DDD]) dans la membrane basale glomérulaire (et tubulaire). Ces dépôts denses contiennent très probablement des produits de dégradation du complément, notamment de la voie terminale d'activation du complément (C9) ;
- GNMP de type III caractérisée par des dépôts d'immunoglobulines et de complément en position endo- et extramembraneuse. La différence entre les types I et III est ténue, et ces deux sous-types sont souvent combinés (GNMP de type I/III).

Cette classification visait surtout à individualiser les GNMP de type II, car les données cliniques disponibles dans les années 1970 et 1980 suggéraient un pronostic rénal plus péjoratif et une plus grande propension à récidiver après greffe rénale en comparaison avec les GNMP de type I/III. Des études plus récentes montrent néanmoins que cette distinction clinique entre GNMP de type II et GNMP de type I/III est à relativiser, et l'importance clinique de la présence ou non de dépôts denses en microscopie électronique n'est pas clairement établie [1,2].

La question de la nosologie des GNMP s'est complexifiée quand une nouvelle entité a été individualisée, « la glomérulonéphrite à dépôts isolés de C3 (GNC3) » [3]. Il s'agit de néphropathies caractérisées par des dépôts glomérulaires exclusifs de C3, mais sans dépôts denses en microscopie électronique. Ces formes de GNMP, qui peuvent ne pas avoir dans certains cas l'aspect typique de GNMP en microscopie optique, n'étaient pas prises en compte par la classification en vigueur.

L'ensemble de ces données a amené à proposer une nouvelle classification des GNMP [4], avec l'individualisation de deux entités (Fig. 2B) :

- les glomérulopathies à dépôts glomérulaires de C3 (GC3) exclusifs ou prédominants (> 2+ d'intensité par rapport à tous les autres types de dépôts immuns en immunofluorescence), avec (DDD) ou sans (GNC3) dépôts denses en microscopie électronique ;
- les glomérulonéphrites à dépôts de C3 et d'immunoglobulines (GNMP primitives I/III).

Cette classification souligne l'importance du dénominateur commun à toutes les GNMP, les dépôts de C3, et a remis l'accent sur la dysrégulation de la voie alterne dans la physiopathologie de ces glomérulopathies (Fig. 2C). Elle a abouti à une conférence de consensus internationale qui a consacré le terme « glomérulopathie à dépôts isolés ou prédominants de C3 » [5].

Une question qui reste débattue est celle de la signification des dépôts d'immunoglobulines dans les GNMP : rôle essentiel dans la genèse ou phénomène survenant secondairement du fait notamment de l'inflammation glomérulaire ? Il est néanmoins intéressant de noter que chez les patients porteurs de GNMP ayant subi des biopsies rénales itératives les dépôts de C3 ne disparaissent jamais, alors que les dépôts d'immunoglobulines peuvent disparaître puis réapparaître [6].

Le diagnostic définitif de l'anatomopathologiste est celui de GNC3 (Fig. 1). Il existe une prolifération mésangiale modérée, et des cellules inflammatoires (polynucléaires neutrophiles) sont présentes dans les capillaires glomérulaires. En immunofluorescence, seuls des dépôts de C3 sont détectés. Il n'y a pas de dépôts denses en microscopie électronique. Un bilan est réalisé.

Que vise le bilan d'une GC3/GNMP I/III ?

Il a deux objectifs principaux :

- le premier est de déterminer s'il s'agit d'une GNMP de type I/III ou plus rarement une GNC3 secondaire à une cause :
 - une infection subaiguë/chronique, bactérienne (endocardite, infection de shunts, abcès profonds, etc.), virale (hépatites B, C, VIH, etc.) ou, plus rarement en France, parasitaire (paludisme, schistosomiase).
- Il existe par ailleurs des similitudes histologiques (dépôts de C3, afflux de cellules inflammatoires dans les glomérules) entre certaines formes de GNC3 et de « glomérulonéphrite aiguë postinfectieuse ». Cette dernière est une glomérulonéphrite à dépôts de C3 (*humps*), pouvant être sévère, mais le plus fréquemment d'évolution favorable. Pour distinguer l'une de l'autre, la conférence de consensus précise qu'un diagnostic de GC3 n'est définitif qu'après au moins trois mois

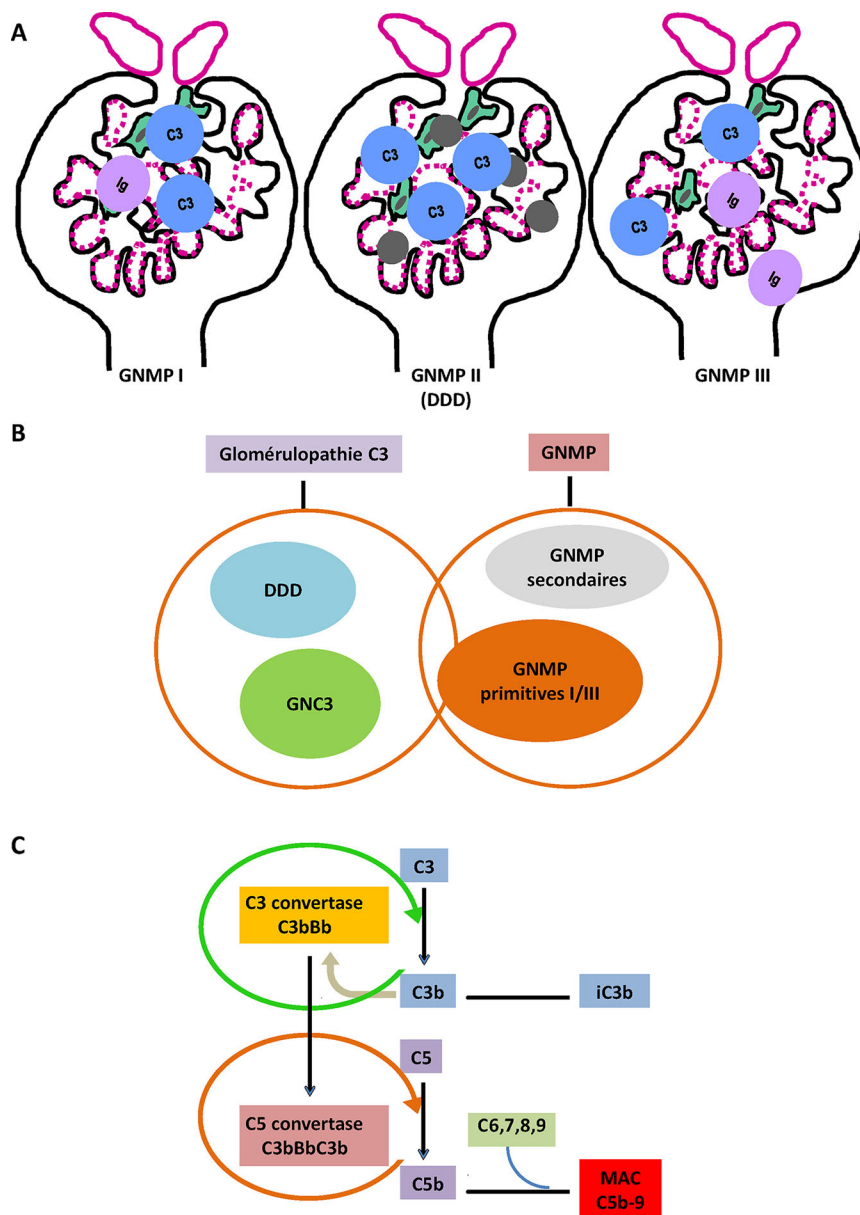


Fig. 2 Panel A. La classification classique des glomérulonéphrites membranoprolifératives distinguait trois types en fonction de la nature et de la localisation des dépôts immuns dans le glomérule. Le type I est défini par la coexistence de dépôts de C3 et d'immunoglobulines (Ig) en position endomembraneuse, alors que dans le type III les dépôts sont de même nature, mais peuvent être localisés en position endo- ou extramembranaire. Le type II est caractérisé par des dépôts de C3 en immunofluorescence et des dépôts denses dans la membrane basale glomérulaire (mais aussi tubulaire) en microscopie électronique. Panel B. La nouvelle classification distingue : a) les glomérulopathies à dépôts exclusifs ou prédominants de C3 (GC3) avec (*dense deposit disease* [DDD]) ou sans (glomérulonéphrites à dépôts de C3, GNC3). b) les glomérulonéphrites membranoprolifératives (GNMP) avec coexistence de dépôts de C3 et d'immunoglobulines, qu'elles soient primitives ou secondaires. Il existe manifestement un chevauchement entre ces différentes formes, ne serait-ce que par l'implication de l'activation du complément dans leur genèse. Panel C. Vision simplifiée de la voie alterne du complément. La voie alterne du complément, qui est en état d'activation permanente a minima, comporte deux enzymes clés : a) la C3 convertase qui clive le C3 pour libérer le C3a, une anaphylatoxine, et le C3b qui, en se fixant sur une surface cellulaire, va à son tour déclencher une cascade d'activation du complément et « marquer » ainsi la surface comme cible pour la toxicité du complément. b) la C5 convertase (C3bBbC3b) qui va cliver le C5 pour libérer le C5a, une anaphylatoxine, mais surtout le C5b qui s'associe aux C6, C7, C8 et C9 pour former le complexe d'attaque membranaire (*membrane attack complex* [MAC]) qui est le médiateur principal de la toxicité du complément sur une surface cellulaire

d'évolution, cela pour ne pas méconnaître une glomérulonéphrite aiguë postinfectieuse. Néanmoins, une GNC3 peut être révélée ou déclenchée par une glomérulonéphrite aiguë qui ne se résout pas complètement au bout de plusieurs semaines d'évolution ;

- une maladie auto-immune (lupus érythémateux disséminé, syndrome de Sjögren, connectivites mixtes) ;
- une cryoglobulinémie de type 1 ou 2, qu'elle soit associée ou non à une maladie auto-immune, une infection virale ou à une hémopathie ;
- une hémopathie, essentiellement un lymphome B de bas grade, une maladie de Waldenström, une leucémie lymphoïde chronique ou une gammapathie monoclonale de signification rénale (*monoclonal gammopathy of renal significance* [MGRS]) [7-9] ;
- des pathologies variées comme les hépatopathies chroniques avec ou sans cirrhose, une sarcoïdose ou plus rarement des cancers solides.

En l'absence d'une de ces formes secondaires de GC3/GNMP, qui ont en commun une activation aiguë ou subaiguë/chronique du complément, on parle de GC3/GNMP primitives ;

- le second but du bilan d'une GC3/GNMP est de déterminer s'il existe des stigmates d'activation du complément et une éventuelle dysrégulation constitutive ou acquise de ce dernier.

Comme déjà discuté, la GNMP est à l'instar du syndrome hémolytique et urémique (SHU) atypique ou de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne un prototype de maladie médiée par le complément. Ainsi, un taux sérique abaissé de C3 (< 660 mg/l ; normale : 660–1 250) est noté chez 45 à 60 % de patients atteints de GC3/GNMP, et un taux de C3 très bas (< 20 % de la normale) chez 20 % des patients, alors que le taux de C4 n'est qu'exceptionnellement (< 5 % des cas) abaissé [2]. Ce qui suggère que même chez les patients présentant une GNMP I/III (dépôts de C3 et d'immunoglobulines), c'est l'activation de la voie alterne du complément (VAC) qui prédomine et de loin sur celle de la voie classique. D'autres stigmates d'activation de la VAC sont également détectés chez les patients atteints de GC3/GNMP, comme un taux sérique bas de facteur B (constituant de la voie alterne du complément) (Fig. 2C) dans environ un tiers des cas [2]. L'utilisation d'autres marqueurs sériques d'activation du complément comme le C5b-9, reflet de l'activation de la voie finale commune du complément (clivage du C5) (Fig. 2C), dans le sang ou les urines pourrait se révéler utile en pratique clinique.

La normalité du dosage des composants du complément n'élimine donc pas une GC3/GNMP. Néanmoins, la présence de stigmates d'activation de la VAC (C3 bas) ou d'un autoanticorps interférant avec la régulation de cette voie (C3Nef) tend à indiquer que la GNMP est dans une phase active.

Par ailleurs, l'identification d'une dysrégulation (constitutionnelle, plus rarement acquise) de la VAC comme un facteur de risque majeur de survenue du SHU atypique a amené, par analogie, à reconsidérer la physiopathologie des GC3/GNMP.

En effet, une dysrégulation de la VAC peut résulter :

- de la perte de la fonction des inhibiteurs principaux de cette voie que sont le facteur H, le facteur I ou la *membrane-cofactor protein* (MCP) du fait de variants pathogènes (terme tendant à supplanter celui de « mutation ») ou plus rarement d'anticorps antifacteurs H ;
- de variants pathogènes dans les gènes codants pour les deux composants principaux de la C3 convertase que sont le C3 et le facteur B ou plus rarement d'anticorps antifacteurs B, aboutissant à une activation excessive de la C3 convertase alterne.

Des variants pathogènes des gènes du complément sont détectées chez 40 à 60 % [10] des patients atteints de SHU atypique, mais chez uniquement 15 à 20 % [2] des patients atteints de GC3/GNMP (principalement dans le gène du facteur H et du facteur I). La composante génétique des GC3/GNMP semble donc plus modeste en comparaison avec le SHU atypique. En revanche, les anomalies acquises de la régulation de la VAC sont très fréquemment détectées chez les patients atteints de GC3/GNMP, principalement sous forme de facteur néphritique (C3Nef), un autoanticorps stabilisant la C3 convertase alterne, présent chez 54 % des patients atteints de GNMP I, 86 % de ceux atteints de DDD et 45 % de ceux atteints de GNC3 [2]. Plus rarement peuvent être rencontrés des anticorps antifacteur H [11], antifacteur B [12], anti-C3b [12] ou même anti-C5 convertase. Le rôle pathogène du C3Nef est bien documenté in vitro, mais sa relevance clinique reste débattue (cf. infra). De même, les anticorps anti-FH détectés au cours des GNMP ne reconnaissent pas les mêmes épitopes du facteur H que ceux retrouvés chez les patients atteints de SHU atypique, et la pathogénicité des premiers est moins clairement établie que celle des seconds [11].

Donc la rentabilité des investigations du complément est limitée du point de vue génétique, mais montre très fréquemment la présence d'un ou de plusieurs autoanticorps.

Le bilan réalisé ne montre pas de cause à cette GNC3. Le C3 est abaissé (450 mg/l ; normale : 660–1 250), et un C3Nef est détecté. L'analyse génétique ne retrouve aucun variant dans les gènes du complément. La patiente souhaite connaître les risques évolutifs de sa pathologie rénale.

Le pronostic rénal des C3G/GNMP reste très sévère. Trente à quarante pour cent des GNMP évoluent vers l'insuffisance rénale terminale dans un délai moyen de dix ans [2], quel que soit le type de GNMP (DDD ou non-DDD). De plus, 15 % environ des GNMP peuvent présenter des formes de chevauchement GNMP/SHU, avec la superposition de

signes biologiques et/ou histologiques de microangiopathie thrombotique au tableau habituel de glomérulopathie. Enfin, il existe un risque de récurrence de la néphropathie après transplantation rénale de 40 à 60 % des patients, allant de la récurrence histologique « a minima » isolée très fréquente à une récurrence clinique pouvant mener à terme à la perte du greffon [2]. Ces données contre-indiquent généralement le don vivant.

Un mois après le diagnostic de GNC3, malgré un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (ramipril : 10 mg/j), le syndrome néphrotique persiste (albuminémie : 23 g/l ; protéinurie : 5 g/24 h), et la créatininémie reste à 135 µmol/l. Vous décidez d'instaurer un traitement.

À ce jour, il n'y a aucun traitement dont l'efficacité a été établie dans les GC3/GNMP dans des études prospectives randomisées. La dernière conférence de consensus KDIGO sur le traitement de ces néphropathies n'a pas permis d'établir des recommandations claires et définitives [13].

Un point essentiel à ne pas perdre de vue en ce qui concerne le traitement est que les GC3/GNMP comportent deux composantes. La première est celle des dépôts de produits de dégradation du C3 et dans certains cas d'immunoglobulines, résultant d'un excès d'activation du complément. La seconde est l'apparition imprévisible d'une inflammation glomérulaire (prolifération mésangiale/endo-capillaire, prolifération extracapillaire, influx de cellules inflammatoires) au cours de l'évolution de la néphropathie, survenant parfois après un épisode infectieux [14]. Nous ne disposons pas à ce jour de traitement permettant de restaurer une régulation normale du complément, d'arrêter ainsi la libération des produits de dégradation du C3 et leur déposition dans les glomérules, ce qui permettrait potentiellement une élimination des dépôts immuns : du C3 comme le suggèrent les données animales [15], et des immunoglobulines comme l'indiquent les biopsies rénales itératives [6].

C'est la seconde composante inflammatoire qui est accessible actuellement à un traitement, et c'est l'association corticoïdes–mycophénolate mofétil (MMF) qui s'est imposée comme le traitement de première intention des formes chroniques/subaiguës de GC3/GNMP, comme celle présentée par la patiente. La preuve de l'efficacité de l'association stéroïdes–MMF repose principalement sur une étude espagnole rétrospective [16] qui a inclus une soixantaine de patients, un effectif réduit, mais significatif s'agissant d'une pathologie rare. Il est à noter que cette série ne comprenait que des cas de GC3, mais ses conclusions sont extrapolées à toutes les GNMP.

Dans cette étude, l'utilisation du MMF (dose médiane de 1 g/24 h [0,75–2]) et des corticoïdes était significativement associée à une plus grande fréquence de rémissions cliniques (70 vs 25 %) et à un moindre risque d'insuffisance rénale terminale (7 vs 35 %) en comparaison avec un traitement conservateur (essentiellement antiprotéinurique), au bout

d'un suivi de 16 mois. Cette association était également supérieure aux corticoïdes seuls ou en association avec le cyclophosphamide en termes de rémission clinique (86 vs 50 %) et de doublement de la créatininémie (0 vs 39 %). L'analyse histologique des biopsies rénales des patients inclus s'est limitée à la quantification de la fibrose glomérulaire et interstitielle et ne s'est pas intéressée aux signes inflammatoires glomérulaires. Néanmoins, les patients ayant reçu un traitement immunosuppresseur quel qu'il soit avaient plus souvent un syndrome néphrotique que les patients ayant eu un traitement conservateur (67 vs 20 %). Et même si la créatinine médiane des patients inclus était de 1,4 mg/l, l'analyse individuelle des cas traités par l'association MMF–corticostéroïdes suggère que certains patients avaient une forme rapidement progressive de GC3. Ces données laissent à supposer que nombre de patients ayant répondu favorablement au MMF avaient des lésions inflammatoires glomérulaires au moment du traitement. Seulement trois patients (3/60 : 5 %) avaient un variant pathogène des gènes du complément, ce qui ne permet pas de déterminer si de telles anomalies constitutionnelles ont un impact sur la réponse au MMF. En revanche, 11 patients parmi les 23 testés (48 %) avaient un C3Nef. La présence d'un C3Nef était associée à une plus grande chance de rémission clinique sous traitement immunosuppresseur (80 vs 37 %), une tendance non statistiquement significative. Les auteurs ne précisent pas si l'effet bénéfique potentiel du traitement immunosuppresseur était médié par une baisse du titre voire une négativation du C3Nef. Ces constatations soulèvent néanmoins la question, non encore pleinement résolue, de savoir si le traitement d'une GC3 associée à un autoanticorps, essentiellement un C3Nef, doit viser à éradiquer cet autoanticorps. Les données in vitro plaident pour un effet pathogène de la plupart de ces autoanticorps, mais la preuve clinique que leur disparition sous un traitement immunosuppresseur est une condition suffisante pour induire une rémission clinique manque encore.

L'étude espagnole était rétrospective, mais il est peu probable qu'une étude prospective randomisée soit mise en place pour comparer l'efficacité du MMF à un traitement antiprotéinurique simple ou même à un autre traitement immunosuppresseur classique. L'association MMF–corticoïdes est ainsi à ce jour le traitement de première intention des formes chroniques/subaiguës des GC3 et par extension des GNMP I/III. Des données non publiées suggèrent que les inhibiteurs des calcineurines, essentiellement le tacrolimus, pourraient représenter une alternative thérapeutique, en l'absence d'insuffisance rénale marquée [13]. Mais l'effet de ces inhibiteurs pourrait être essentiellement antiprotéinurique et non immunomodulateur.

La patiente reçoit un traitement par stéroïdes (prednisolone : 30 mg/j) et MMF (2g/j). À trois mois du début du traitement, le syndrome néphrotique est en rémission

partielle (albuminémie : 35 g/l ; protéinurie : 1,2 g/24 h), et la créatininémie s'est stabilisée aux alentours de 125 $\mu\text{mol/l}$. À six mois du traitement, la protéinurie résiduelle est minime (0,6 g/24h), et la créatininémie est à 115 $\mu\text{mol/l}$, correspondant à un débit de filtration glomérulaire estimé selon la formule MDRD de 43 ml/min pour 1,73 m².

La durée d'un traitement par stéroïdes et MMF au cours des C3G/GNMP est mal définie. On a tendance par analogie avec un autre type de GNMP secondaire, les glomérulonéphrites lupiques de classe III/IV, à proposer un traitement de 12 à 18 mois. Dans l'étude espagnole, la durée médiane de traitement par MMF était de 18 mois (10–49). Néanmoins, des données cliniques [14] suggèrent que les GNMP primitives, comme d'autres variétés de glomérulopathies, connaissent des phases d'« acutisation », parfois à l'occasion d'infections, qui coïncident généralement avec l'apparition de lésions inflammatoires rénales, et résulteraient d'une amplification de l'activation du complément par un facteur intercurrent. Un traitement limité (3–6 mois) pourrait donc suffire pour enrayer l'inflammation glomérulaire. Un traitement plus prolongé serait indiqué si on visait à éliminer un C3Nef (ou un autre anticorps pathogène) ou si, dans un avenir proche, nous disposons d'un traitement visant spécifiquement la C3 convertase alterne et limitant la déposition des fragments de C3 dans le glomérule.

Par la suite, la patiente est suivie régulièrement. Les différents examens montrent une créatininémie stable aux alentours de 125 $\mu\text{mol/l}$ et une protéinurie fluctuant entre 1 et 2 g/24 h. La tension artérielle en automesure est de 130/75 mmHg en moyenne. Le seul traitement est le ramipril : 10 mg/j. Au bout de trois ans de suivi, la patiente est perdue de vue. Un an plus tard, elle est réadressée par son médecin traitant pour une insuffisance rénale aiguë (créatininémie : 475 $\mu\text{mol/l}$) et la réapparition du syndrome néphrotique (albuminémie ; 6,4 g/24 h ; albuminémie : 23 g/l). La patiente signale une infection respiratoire trois semaines auparavant. Une ponction-biopsie rénale est réalisée (Fig. 1C). Elle montre une prolifération extracapillaire (« croissants ») dans 7/12 glomérules, la présence de cellules inflammatoires dans les glomérules, une infiltration interstitielle modérée et des lésions fibreuses limitées (1/12 glomérules en « pain à cacheter » et une fibrose interstitielle estimée à 15–20 %). Un traitement par corticoïdes (deux bolus de méthylprednisolone puis relais per os) et MMF est instauré de nouveau. À deux semaines du début du traitement, la créatininémie est à 610 $\mu\text{mol/l}$, l'hémodialyse est débutée, notamment du fait d'une surcharge hydro-sodée importante. Un nouveau traitement est instauré.

L'évolution rapidement progressive des C3G/GNMP a été rapportée dans de petites séries [14,17], mais l'incidence de ces formes dans de larges cohortes est inconnue. Elles représentent néanmoins un défi thérapeutique, car elles sont généralement résistantes, au moins partiellement, aux traite-

ments conventionnels et peuvent survenir dans les reins natifs ou dans le greffon rénal (récidive) malgré une immunosuppression comprenant du MMF [17]. C'est dans ces formes de C3G/MPGN que l'inhibiteur du complément, l'eculizumab, semble apporter un bénéfice. L'eculizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre la molécule C5 qui inhibe son activation par la C5 convertase et ainsi la libération de C5a et surtout de C5b. Ce dernier s'associe aux C6, C7, C8 et C9 pour former le complexe d'attaque membranaire qui médie l'effet délétère du complément sur une cellule ou un agent pathogène (Fig. 1C). L'eculizumab a transformé le pronostic rénal du SHU atypique et a ainsi permis une réduction du risque d'insuffisance rénale terminale à un an du début de la maladie de 50–60 à 10–15 % [18]. Cela est expliqué par le fait qu'au cours du SHU atypique l'effet délétère du complément sur la cellule endothéliale dépend principalement du C5b et du complexe d'attaque membranaire, comme le démontrent les modèles animaux [19]. L'effet de l'eculizumab dans les GC3/GNMP est beaucoup plus contrasté, avec une grande variabilité dans la réponse clinique au traitement. Comme déjà discuté, les GC3/GNMP comportent deux composantes, et l'eculizumab n'agit que sur la composante inflammatoire (dépendante du C5) et non sur l'activation du C3 qui survient en amont du niveau d'action de l'eculizumab. Ainsi, dans les modèles animaux de C3G, l'inhibition du C5 améliore l'inflammation rénale, baisse la protéinurie, mais n'empêche pas le développement des dépôts de C3 [20]. Deux séries et des observations isolées [14,17,21] suggèrent un intérêt de l'eculizumab dans les formes rapidement progressives, inflammatoires donc, des GC3/GNMP. Un biais de publication des résultats positifs n'est pas à exclure, et une analyse des cas de GC3/GNMP traités par eculizumab en France est en cours. L'eculizumab est néanmoins un outil thérapeutique essentiellement anti-inflammatoire (une alternative aux corticostéroïdes) des GC3/GNMP rapidement progressives, surtout en cas d'inefficacité des traitements conventionnels. De plus, dans ces formes très aiguës, un traitement limité à quelques mois pourrait être suffisant.

La patiente reçoit de l'eculizumab pendant six mois. Sa créatininémie se stabilise aux alentours de 155 $\mu\text{mol/l}$, et elle garde une protéinurie de l'ordre de 1,5 g/24 h sous inhibiteur de l'enzyme de conversion.

Perspectives

Les GC3/GNMP ont connu durant les cinq dernières années un regain d'intérêt. Une nouvelle classification a été proposée, une analyse plus détaillée de l'implication du complément a été réalisée, et des outils thérapeutiques ciblant les différentes étapes d'activation du complément sont disponibles ou en cours de développement. Les nouveaux outils

thérapeutiques en voie de développement ciblent directement l'enzyme clé dans les GC3/GNMP, la C3 convertase : antifacteur B, antifacteur D, anti-C3b, facteur H recombinant, *complement receptor 1* soluble, etc. De ces nouvelles approches viendra peut-être un traitement spécifique et efficace des C3G/GNMP.

Liens d'intérêts : F. Fakhouri a reçu des honoraires de consultant et d'orateur du laboratoire Alexion.

Références

- Nasr SH, Valeri AM, Appel GB, Sherwinter J, Stokes MB, Said SM, Markowitz GS, D'Agati VD, (2009) Dense deposit disease: clinicopathologic study of 32 pediatric and adult patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 4: 22–32
- Servais A, Noel LH, Roumenina LT, Le Quintrec M, Ngo S, Dragon-Durey MA, Macher MA, Zuber J, Karras A, Provot F, Moulin B, Grünfeld JP, Niaudet P, Lesavre P, Frémeaux-Bacchi V, (2012) Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int* 82: 454–464
- Servais A, Frémeaux-Bacchi V, Lequintrec M, Salomon R, Blouin J, Knebelmann B, Grünfeld JP, Lesavre P, Noël LH, Fakhouri F, (2007) Primary glomerulonephritis with isolated C3 deposits: a new entity which shares common genetic risk factors with haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet* 44: 193–199
- Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V, Noel LH, Cook HT, Pickering MC, (2010) C3 glomerulopathy: a new classification. *Nat Rev Nephrol* 6: 494–499
- Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM, Smith RJ, Haas M, Appel GB, Alpers CE, Bajema IM, Bedrosian C, Braun M, Doyle M, Fakhouri F, Fervenza FC, Fogo AB, Frémeaux-Bacchi V, Gale DP, de Jorge EG, Griffin G, Harris CL, Holers VM, Johnson S, Lavin PJ, Medjeral-Thomas N, Morgan BP, Nast CC, Noel LH, Peters DK, Rodríguez de Córdoba S, Servais A, Sethi S, Song WC, Tamburini P, Thurman JM, Zavros M, Cook HT, (2013) C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int* 84:1079–89
- Hou J, Markowitz GS, Bomback AS, Appel GB, Herlitz LC, Barry Stokes M, D'Agati VD, (2014) Toward a working definition of C3 glomerulopathy by immunofluorescence. *Kidney Int* 85: 450–456
- Bridoux F, Desport E, Frémeaux-Bacchi V, Chong CF, Gombert JM, Lacombe C, Quillard N, Touchard G, (2011) Glomerulonephritis with isolated C3 deposits and monoclonal gammopathy: a fortuitous association? *Clin J Am Soc Nephrol* 6: 2165–2174
- Chauvet S, Frémeaux-Bacchi V, Petitprez F, Karras A, Daniel L, Burtey S, Choukroun G, Delmas Y, Guerrot D, François A, Le Quintrec M, Javague V, Ribes D, Vrigneaud L, Arnulf B, Goujon JM, Ronco P, Touchard G, Bridoux F, (2016) Treatment of B-cell disorder improves renal outcome of patients with monoclonal gammopathy-associated C3 glomerulopathy. *Blood* 129: 1437–1447
- Zand L, Kattah A, Fervenza FC, Smith RJ, Nasr SH, Zhang Y, Vrana JA, Leung N, Cornell LD, Sethi S, (2013) C3 glomerulonephritis associated with monoclonal gammopathy: a case series. *Am J Kidney Dis* 62: 506–514
- Frémeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, Bienaimé F, Dragon-Durey MA, Ngo S, Moulin B, Servais A, Provot F, Rostaing L, Burtey S, Niaudet P, Deschênes G, Lebranchu Y, Zuber J, Loirat C, (2013) Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 8: 554–562
- Blanc C, Togarsimalemath SK, Chauvet S, Le Quintrec M, Moulin B, Buchler M, Jokiranta TS, Roumenina LT, Frémeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, (2015) Anti-factor H autoantibodies in C3 glomerulopathies and in atypical hemolytic uremic syndrome: one target, two diseases. *J Immunol* 194: 5129–5138
- Marinozzi MC, Roumenina LT, Chauvet S, Hertig A, Bertrand D, Olagne J, Frimat M, Ulinski T, Deschênes G, Burtey S, Delahousse M, Moulin B, Legendre C, Frémeaux-Bacchi V, Le Quintrec M, (2017) Anti-Factor B and anti-C3b autoantibodies in C3 glomerulopathy and Ig-associated membranoproliferative GN. *J Am Soc Nephrol* 28: 1603–1613
- Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D, Nester CM, Noris M, Pickering MC, Rodríguez de Córdoba S, Roumenina LT, Sethi S, Smith RJ; Conference Participants, (2017) Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int* 91: 539–551
- Oosterveld MJ, Garrelfs MR, Hoppe B, Florquin S, Roelofs JJ, van den Heuvel LP, Amann K, Davin JC, Bouts AH, Schriemer PJ, Groothoff JW, (2015) Eculizumab in pediatric dense deposit disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 10: 1773–1782
- Fakhouri F, de Jorge EG, Brune F, Azam P, Cook HT, Pickering MC, (2010) Treatment with human complement factor H rapidly reverses renal complement deposition in factor H-deficient mice. *Kidney Int* 78: 279–286
- Rabasco C, Cavero T, Roman E, Rojas-Rivera J, Olea T, Espinosa M, Cabello V, Fernández-Juarez G, González F, Ávila A, Baltar JM, Diaz M, Alegre R, Elias S, Antón M, Frutos MA, Pobes A, Blasco M, Martín F, Bernis C, Macías M, Barroso S, de Lorenzo A, Ariceta G, López-Mendoza M, Rivas B, López-Revuelta K, Campistol JM, Mendizábal S, de Córdoba SR, Praga M; Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN), (2015) Effectiveness of mycophenolate mofetil in C3 glomerulonephritis. *Kidney Int* 88: 1153–1160
- Le Quintrec M, Lionet A, Kandel C, Bourdon F, Gnemmi V, Colombat M, Goujon JM, Frémeaux-Bacchi V, Fakhouri F, (2015) Eculizumab for treatment of rapidly progressive C3 glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 65: 484–489
- Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C, (2017) Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 390: 681–696
- de Jorge EG, Macor P, Paixao-Cavalcante D, Rose KL, Tedesco F, Cook HT, Botto M, Pickering MC, (2011) The development of atypical hemolytic uremic syndrome depends on complement C5. *J Am Soc Nephrol* 22: 137–145
- Pickering MC, Warren J, Rose KL, Carlucci F, Wang Y, Walport MJ, Cook HT, Botto M, (2006) Prevention of C5 activation ameliorates spontaneous and experimental glomerulonephritis in factor H-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 9649–9654
- Bomback AS, Smith RJ, Barile GR, Zhang Y, Heher EC, Herlitz L, Stokes MB, Markowitz GS, D'Agati VD, Canetta PA, Radhakrishnan J, Appel GB, (2012) Eculizumab for dense deposit disease and C3 glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 7: 748–756