



RÔLE DU COMPLEMENT DANS LES VASCULARITES

RENALES A ANCA

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur MEJBAR RIME

Pour l'obtention du Diplôme Médical de Spécialité

Option : Néphrologie

Sous la direction du Professeur SQALLI HOUSSAINI Tarik

Session : Juin 2019

Dédicaces

A ux deux etres qui me sont les plus chers, Papa & Maman. Je ne vous remercierai jamais assez pour ce que vous avez fait pour moi, pour vos sacrifices ,vos efforts ininterrompus, votre patience, , votre investissement moral et materiel ,votre comprehension. Votre soutien inconditionnel et vos conseils avises m'ont permis de mettre toutes les chances de mon cote pour atteindre mes objectifs dans les meilleures conditions. Je vous dedie cette these et vous exprime mon amour et ma reconnaissance du fond du couer.

A mon cher mari Youssef, je remercie Dieieu de t'avoir mis sur mon chemin pour illuminer ma vie davantage. Merci mille fois pour ton amour et ton soutien

A mes freres Mohammed, Yassine & Hamza et ma soeur Meryem. Vous etes les meilleurs freres et souer au monde. Je vous remercie pour votre affection et vous souhaite tout le bonheur du monde. Puisse Dieieu combler votre vie de reussite et d'excellence.

A ma Grand mère, merci pour ton amour, ton soutien et tes prieres permanentes.

A mes feus grands-parents, que vos ames reposent en paix, Merci pour toutes les valeurs que vous m'avez transmises.

Pour toi Bouchra, il m'est encore plus difficile de trouver les bons mots, a la hauteur des remerciements que j'aimerais t'adresser.

A mes oncles, tantes, cousins et cousines. Merci pour vos encouragements continus.

A mes amies Zineb, Houda, Mouna, Hajar, Chérine & Samira, je vous remercie pour votre amitié sincère et pour tous les moments partagés qui m'ont permis de passer en douceur les périodes de tension.

A mes chers collègues en néphrologie, Merci pour votre esprit d'équipe et abnégation inconditionnelle.

A toute la famille des Internes, mille mercis pour tous les bons moments qu'on a partagés ensemble.

Remerciements

*A mon maître Professeur Tarik Sqalli Houssaini
Chef du service de néphrologie
CHU Hassan II, Fès*

Je tiens à vous remercier cher Maître pour votre grande bienveillance, votre écoute permanente et votre disponibilité. Nous avons eu la chance et le privilège de travailler sous votre direction, de profiter de votre culture scientifique, vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines qui vous valent l'admiration et le respect.

Veuillez, Cher Maître, trouver dans ce modeste travail l'expression de ma haute considération et mon profond respect pour avoir guidé les premiers pas de ma carrière.

*Au Professeur Nadia Kabbali
Professeur agrégée du service de néphrologie
CHU Hassan II, Fès*

Maître, votre bonté, votre modestie, votre compréhension, ainsi que vos qualités professionnelles ne peuvent que susciter notre grand estime et profond respect. Veuillez trouver ici, l'assurance de ma reconnaissance et ma profonde admiration.

*Au Professeur Mohamed Arrayhani
Professeur agrégée et chef du service de néphrologie
CHU d'Agadir*

Maître, Vous êtes un homme de science et un médecin attentif au bien être de ses patients. C'est avec sincérité que je vous exprime mon admiration pour le professeur, mais aussi pour l'homme que vous êtes.

*Au Professeur Basmat Amal Chouhani
Professeur assistante du service de néphrologie
CHU Hassan II, Fès*

Votre probité au travail et votre dynamisme, votre sens de responsabilité m'ont toujours impressionnée et sont pour moi un idéal à atteindre. Je vous souhaite un parcours plein d'excellence.

*Au Professeur Ghita El Bardai
Professeur assistante du service de néphrologie
CHU Hassan II, Fès*

Votre parcours professionnel, votre compétence incontestable, votre charisme et vos qualités humaines font de vous un grand professeur et nous inspirent une grande admiration et un profond respect.

PLAN

PLAN.....	9
LISTE DES ABREVIATIONS.....	12
RESUME.....	14
INTRODUCTION.....	17
RAPPELS.....	20
I. VASCULARITES A ANCA.....	21
1. Définition et Classification	21
2. Epidémiologie.....	22
3. Manifestations.....	23
4. Histo-pathologie	26
4.1. Description histo-pathologique	26
4.2. Classification de Berden	26
4.3. Score de chronicité	27
5. Physiopathologie	29
5.1. Rôle des ANCA :.....	31
5.2. Rôle des auto-antigènes cibles	31
5.3. Rôle du polynucléaire neutrophile	32
5.4. Rôle des monocytes	33
5.5. Rôle des Lymphocytes B et T, Cellules dendritiques et macrophages	33
5.6. Rôle du système du complément.....	33
5.7. Rôle des facteurs génétiques et environnementaux	34
6. Score BVAS	34
7. Score FFS.....	36
8. Traitement	36
II. SYSTEME DU COMPLEMENT	39
1. Historique	39

2. Définition	39
3. Structure	39
3.1. Les composants de la voie classique	39
3.2. Les composants de la voie alterne	40
4. Lieu de synthèse.....	40
5. Mécanismes d'activation	41
6. Complexe d'attaque membranaire (CAM)	43
7. Fonctions	43
MATERIEL ET METHODES	46
1. Type d'étude	47
2. Population d'étude	47
3. Recueil des données	47
4. Analyse statistique	48
RESULTATS	50
DISCUSSION	65
CONCLUSION	73
REFERENCES	75

LISTE DES ABREVIATIONS

ANCA	: Anticorps Anti–Cytoplasme des Neutrophiles
AAN	: Anticorps anti–nucléaires
AAV	: ANCA Associated Aasculitis
AT	: atrophie tubulaire
BVAS	: Birmingham Vasculitis Activity Score
CAM	: Complexe d’attaque membranaire
CMH	: complexe majeur d’histocompatibilité
CRP	: C–reactive protein
DFG	: Débit de filtration glomérulaire
FI	: fibrose interstitielle
FFS	: Five Factor Score
GEPA	: Granulomatose Eosinophilique avec PolyAngéite
GN	: Glomérulonéphrite
GPA	: Granulomatose avec polyangéite
GS	: glomérulosclérose
IFN–γ	: Interferon Gamma
IR	: Insuffisance rénale
IRC	: Insuffisance rénale chronique
IRCT	: Insuffisance rénale chronique terminale
LB	: Lymphocyte B
LT	: Lymphocyte T
MBL	: Mannose Binding Lectin
MDRD	: Modification of Diet in Renal Disease

MGUS	: Gammapathie monoclonale de signification indéterminée
MPA	: Micropolyangéite
MPO	: Myéloperoxydase
PAN	: péri-artérite noueuse
PNN	: polynucléaires neutrophiles
PR3	: Protéinase 3
TBK	: Tuberculose
TNf-α	: Tumor Necrosis Factor-alpha

RESUME

INTRODUCTION :

La physiopathologie des vascularites à ANCA (Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles) est de nos jours incomplètement élucidée. Elle fait intervenir la collaboration de plusieurs cellules : immunitaires (lymphocytes B et T et cellules dendritiques), inflammatoires (polynucléaires neutrophiles, monocytes et macrophages) et cellules résidentes (cellules endothéliales, fibroblastes). Le rôle du système du complément a longtemps été méconnu jusqu'à ces dernières années où il est devenu une cible thérapeutique (anticorps anti-C5a) et un facteur pronostique (corrélation négative entre le taux de C3 et le pronostic rénal et vital). Notre objectif est d'évaluer le degré d'implication du complément dans les vascularites rénales à ANCA, et sa relation avec les données clinico-biologiques, histologiques et pronostiques.

MATERIEL ET METHODES :

C'est une étude rétrospective incluant les patients hospitalisés en néphrologie pour vascularite rénale à ANCA entre Janvier 2009 et Décembre 2018. Nous avons inclus tous les patients ayant un dosage du C3 avant l'initiation du traitement. Les ANCAs étaient recherchés par technique enzymatique et les fractions C3 et C4 du complément dosées par technique turbidimétrique. Nous avons défini deux groupes selon qu'ils aient un $C3 < 0,9$ ou $\geq 0,9$ g/l. Nous avons collecté les données anthropométriques et cliniques, la créatinine initiale avec estimation du DFG par MDRD, le taux de C3 et C4, la protéinurie de 24h, l'hémoglobinémie et d'albuminémie. L'activité de la maladie était appréciée par le score BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) et le pronostic par le score FFS (Five Factor

Score). La détermination des formes histologiques était faite par la classification de Berden (2010). Le devenir rénal était évalué par le DFG à la dernière consultation. L'analyse statistique entre les deux groupes était réalisée par le logiciel SPSS.

RESULTATS :

Nous avons colligé 27 patients avec un sex-ratio de 0,42 et un âge moyen de $52,9 \pm 14$ ans (26–80ans). Le C3 moyen était de $0,92 \pm 0,32$ g/l (0,53–1,9g/l). Le C4 était normal avec une moyenne à $0,28 \pm 0,1$ g/l (0,14–0,5g/l). Nos patients ont reçu de la corticothérapie intraveineuse puis orale et du Cyclophosphamide comme traitement d'induction. Il n'existait pas de différence entre les groupes à C3 normal (13 patients) et à C3 bas (14 patients) concernant les paramètres anthropométriques, les comorbidités, le type d'ANCA ni les Scores BVAS et FFS. Dans le groupe à C3 bas, comme dans la littérature, la créatinine initiale semblait plus élevée (DFG à $8,93 \pm 15,5$ versus $20,58 \pm 26,35$ ml/min) ($p=0,17$), la CRP plus basse ($64,14 \pm 52,28$ vs $108,08 \pm 109,05$ mg/l ($p=0,19$) probablement par son interaction avec des régulateurs de la voie alterne du complément. Les AAN étaient positifs chez trois patients à C3 normal et négatifs chez les autres ($p=0,04$). Les données histologiques indiquaient une prédominance de C3 bas dans les formes à croissants et mixtes ($p=0,48$), et une prédominance de dépôt de C3 chez les patients à C3 bas ($p=0,03$). Six patients sont décédés. Les patients à C3 bas avaient probablement une faible survie car ils étaient perdus de vue sur un délai moyen de huit mois versus 18 mois pour l'autre groupe ($p=0,22$).

CONCLUSION :

Notre travail supporte l'implication de la voie alterne du complément dans les vascularites rénales à ANCA. La consommation du C3 semble être associée à une

clairance initiale plus basse, un pronostic rénal plus sombre et probablement une faible survie.

Mots clés : Vascularites à ANCA, système du complément, voie alterne du complément, pronostic rénal.

INTRODUCTION

Les vascularites systémiques, ont été classées, depuis la conférence de consensus de Chapell Hill en 1994, en trois groupes : vascularites des gros vaisseaux intéressant l'aorte et ses branches de division (notamment les maladies de Horton et de Takayasu), vascularites des vaisseaux de moyen calibre intéressant les artères viscérales et leurs branches de division (notamment la périartérite noueuse et la maladie de Kawasaki) et finalement les vascularites des petits vaisseaux intéressant les petites artères, artérioles, capillaires et veinules.

Dans ce dernier groupe de vascularites, on distingue celles associées au dépôt de complexes immuns, notamment la cryoglobulinémie et le purpura rhumatoïde, et celles dites pauci-immunes et caractérisées par la détection des anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA)[1]. Ces dernières comprennent la polyangéite microscopique (MPA) et sa variante limitée au rein (glomérulonéphrite pauci-immune limitée au rein ou renal-limited vasculitis), la granulomatose avec polyangéite (GPA ou ancienne maladie de Wegner) et la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPa ou maladie de Churg et Strauss)[2].

La physiopathologie des vascularites à ANCA est de nos jours incomplètement élucidée. Elle fait intervenir la collaboration de plusieurs cellules immunitaires (lymphocytes B et T et cellules dendritiques), de cellules inflammatoires (polynucléaires neutrophiles, monocytes et macrophages) et de cellules résidentes (cellules endothéliales, fibroblastes)[3].

Les deux cibles antigéniques principales des ANCA sont la myéloperoxydase (MPO) présente quasi exclusivement dans les granules azurophiles des polynucléaires neutrophiles, et la protéinase 3 (PR3) présente à la face interne de la membrane cytoplasmique des PNN ainsi qu'à leur surface.

L'implication du système du complément dans la physiopathologie des vascularites rénales à ANCA a longtemps été méconnue jusqu'à ces dernières années où plusieurs études ont révélé la participation de la voie alterne du complément dans leur genèse. Certains travaux ont même associé une consommation du composant C3 du complément avec un mauvais pronostic rénal et à une survie moindre [4,5]. D'autres écrits ont souligné l'intérêt de la participation de la voie alterne du complément dans les nouvelles avancées thérapeutiques du traitement des vascularites rénales à ANCA. En effet, le blocage du CD88 (récepteur du composant C5a du complément) a montré sa grande efficacité thérapeutique dans la lutte contre ces maladies [6-8].

L'objectif de ce travail est d'évaluer le degré d'implication du système du complément dans les vascularites rénales de nos patients ainsi que sa relation avec les données clinico-biologiques, histologiques et pronostiques rénales et vitales.

RAPPELS

I. VASCULARITES A ANCA

1. Définition et Classification

Les vascularites constituent un groupe hétérogène de maladies inflammatoires des vaisseaux. Elles peuvent être secondaires ou primitives. Les vascularites associées aux ANCA ont été classées, selon la classification de Chapel Hill actualisée en 2012, parmi les vascularites des petits vaisseaux touchant avec prédilection les petites artères intraparenchymateuses, les artérioles, les capillaires ou les veinules. Ces vascularites sont caractérisées par une nécrose de la paroi vasculaire, l'absence de dépôts de complexes immuns et la présence fréquente d'ANCA. Ces derniers sont des auto-anticorps dirigés contre des enzymes lysosomiales leucocytaires [9]. Trois sous types sont individualisés : la polyangéite microscopique (MPA), dans laquelle l'atteinte rénale est très fréquente et l'inflammation granulomateuse absente; la granulomatose avec polyangéite (GPA), anciennement maladie de Wegener, à laquelle s'associe une inflammation granulomateuse des voies aériennes supérieures et inférieures; la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (EGPA), anciennement Churg et Strauss, caractérisée par une inflammation granulomateuse riche en éosinophiles, associée à un asthme et à une éosinophilie[10,11]. Les anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles (ANCA) sont dirigés principalement contre deux antigènes du cytoplasme des neutrophiles (ANCA), les antiprotéinases 3 (PR3) ou les antimyéloperoxydases (MPO). Les ANCA anti protéinase 3 sont détectés chez plus de 90 % des malades atteints de forme systémique de GPA, alors que les ANCA anti-myéloperoxydase (MPO) sont présents chez 60 à 75 % des malades atteints de MPA et 40 à 60 % des malades atteints de GEPA [1].

2. Epidémiologie

L'incidence des vascularites à ANCA a augmenté au cours des dernières décennies, probablement en raison d'une meilleure sensibilisation des médecins et d'une meilleure accessibilité aux tests de recherche des ANCA. Des différences géographiques marquées ont été observées dans l'incidence et la prévalence de la GPA et de la MPA. On note un gradient nord-sud, avec une incidence en baisse de la GPA et une augmentation du nombre de cas de MPA dans le sud de l'Europe. L'inverse a été signalé dans l'hémisphère sud, avec une incidence plus élevée de GPA dans le sud de la Nouvelle-Zélande. Une variation considérable d'incidence est notée d'une année à l'autre suggérant une variabilité saisonnière ou une influence épidémique, sans preuve à ce jour. L'incidence globale des cas de vascularites à ANCA en Europe varie de 13 à 20 cas / 1 000 000 d'habitants. Dans une étude prospective incluant des patients nouvellement diagnostiqués, l'incidence globale était de 22,6 / million d'adultes au Japon et de 21,8 cas / million au Royaume-Uni sur une période de cinq ans. La MPA était plus fréquente au Japon (80,2%), tandis que la GPA était prédominante au Royaume-Uni (66%). Malgré les différences de latitude, d'autres facteurs tels que les influences environnementales et différents traits génétiques conduisant à l'AAV sont discutés pour influencer ces différences [12].

L'étude de Berti et al. a montré que 73,5% des patients ayant une spécificité anti MPO avaient une atteinte rénale, tandis que cette dernière était présente chez 50% de ceux ayant une spécificité anti PR3. Le délai de diagnostic était plus court chez les patients ayant une atteinte rénale avec une mortalité plus élevée [13].

L'âge de survenue est autour de 40 ans pour la GEPA, 50 ans pour la GPA et 60 ans pour la MPA [14].

Le tableau ci-dessous résume les différentes caractéristiques épidémiologiques des différents types de vascularites à ANCA [Tableau.I].

Tableau. I : caractéristiques épidémiologiques des différents types de vascularites à ANCA[15]

	GPA	MPA	GEPA
Sexe	Homme > Femme	Homme > Femme	Homme = Femme
Pic de la maladie, âge (années)	64-74	64-74	40-60
Distribution géographique	De l'équateur vers le pôle (en Europe)	Du pôle vers l'équateur (en Europe)	NA
Modèle d'apparition	Cyclique	Au hasard	NA
Facteurs environnementaux, induction pharmacologique	Exposition à la silice <i>Staphylococcus aureus</i>	Exposition à la silice, Propylthiouracile	Exposition à la silice Antagonistes des récepteurs aux leucotriènes

3. Manifestations

Les symptômes cliniques sont très diverses et divers appareils peuvent être touchés. Néanmoins, les atteintes les plus graves et pouvant grever le pronostic vital sont dominées par l'hémorragie alvéolaire et l'atteinte rénale se manifeste par une hématurie, une protéinurie voire une glomérulonéphrote rapidement progressive.

La figure ci-dessous schématise les différentes manifestations cliniques des vascularites à ANCA [Fig.1].

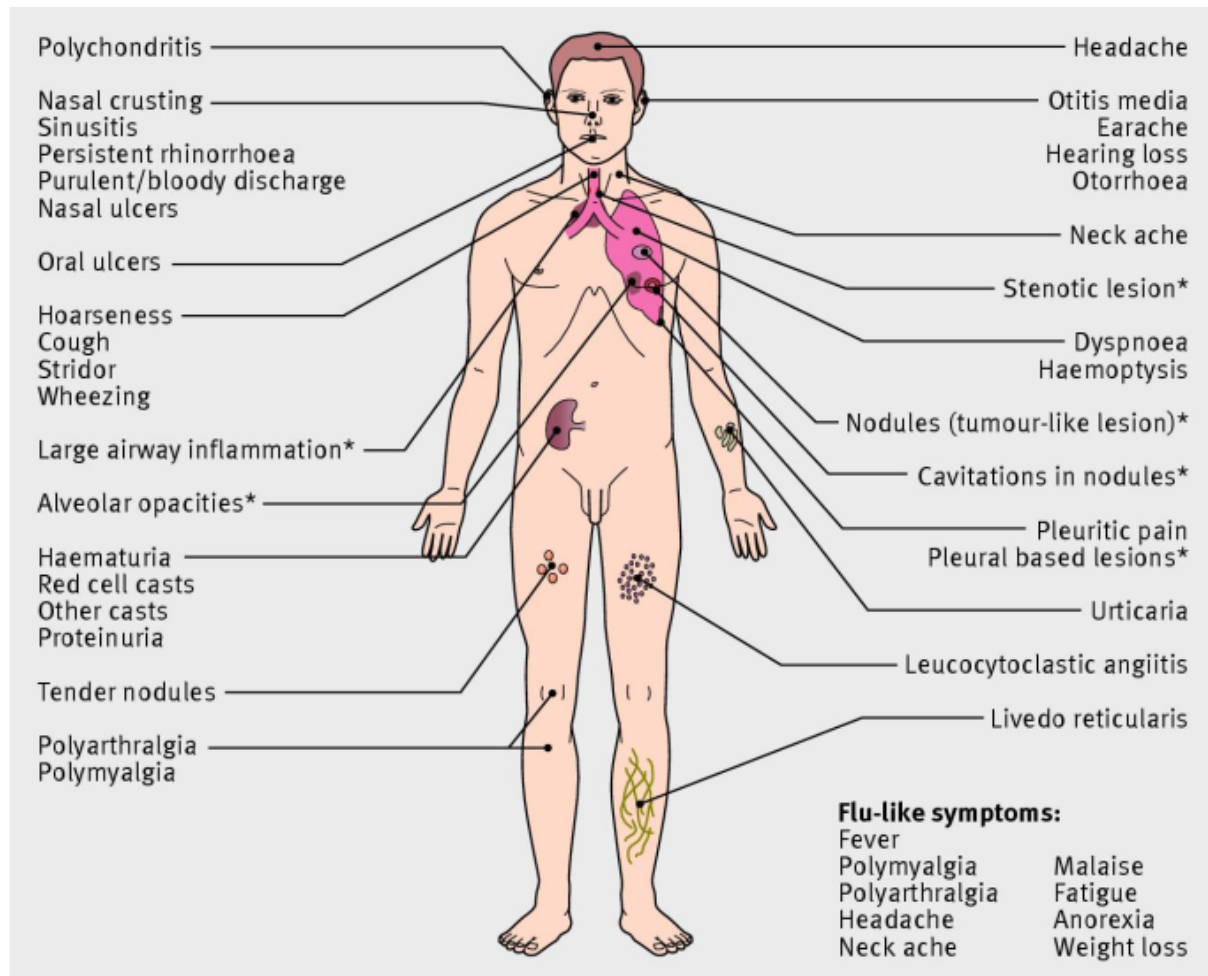


Fig.1 : Manifestations cliniques des vascularites à ANCA [16].

Les manifestations cliniques, biologiques et histologiques des trois types de vascularites à ANCA sont représentées sur le tableau ci-dessous [Tableau.II].

Tableau. II : Résumé des caractéristiques clinico-biologiques et immunologiques des vascularites à ANCA [17].

	Granulomatose de Wegener	Micropolyangéite	Syndrome de Churg-Strauss
ANCA	Positivité 80–90 % ANCA Spécificité 90 % cANCA-PR3 10 % pANCA-MPO	50–70 % ANCA 80 % pANCA-MPO 10 % cANCA-PR3	35–45 % ANCA 75 % pANCA-MPO 10 % cANCA-PR3
Histologie	Vascularite nécrosante des petits vaisseaux Une atteinte des artères de moyen calibre est possible Inflammation granulomateuse	Vascularite nécrosante des petits vaisseaux Une atteinte des artères de moyen calibre est possible Absence de granulome	Vascularite nécrosante des petits vaisseaux Infiltrat vasculaire et tissulaire riche en éosinophiles Granulomes extra-vasculaires
Atteinte ORL	80–90 % Rhinorrhée chronique, croûteuse et sanglante, sinusite, ulcérations nasales ou buccopharyngées, perforation de la cloison nasale, affaissement de l'ensellure nasale, otite séreuse, perte d'audition, sténose sous glottique	20–30 % Ulcération bucale, épistaxis, sinusite	50–80 % Rhinite allergique, polypose nasale, sinusite, perte d'audition
Atteinte pulmonaire	50–80 % Infiltrat, nodules volontiers excavés, hémorragie alvéolaire	20–60 % Infiltrat, hémorragie alvéolaire, épanchement pleural	96–100 % Asthme 40–70 % Infiltrat fugace, pleurésie, hémorragie alvéolaire
Atteinte rénale	50–80 % Glomérulonéphrite extracapillaire, rares granulomes	90–100 % Glomérulonéphrite extracapillaire	15–40 % Glomérulonéphrite extracapillaire
Atteinte cardiaque	10–20 % Péricardite, valvulopathie, infarctus	10–20 % Péricardite	20–45 % Cardiomyopathie spécifique, péricardite
Atteinte SNP	10–50 % Multinévrite, polyneuropathie sensitivo-motrice	15–60 % Multinévrite, polyneuropathie sensitivo-motrice	70 % Multinévrite, polyneuropathie sensitivo-motrice
SNC	10 % Atteinte de paires craniennes, masse, pachyméningite	10 % Atteinte ischémique encéphalique	15 % Atteinte du système nerveux central
Atteinte articulaire	50–80 % Arthralgies, arthrites	30–70 % Arthralgies, arthrites	25–60 % Arthralgies, arthrites
Atteinte cutanée	30–60 % Purpura, ulcérations, nodules granulomateux sous cutanés	40–70 % Purpura, papules, ulcérations	50–80 % Purpura, papules, ulcérations
Atteinte oculaire	30–60 % Sclérite, épisclérite, uvéite, pseudotumeur granulomateuse rétro-orbitaire	20–30 % Sclérite, épisclérite, uvéite	10 % Sclérite, épisclérite, uvéite
Âge moyen	47 ans	49 ans	47 ans
Sexe	54 % H	59 % H	51 % H
Éosinophilie	Rare	Absente	90–100 %

4. Histo-pathologie

4.1. Description histo-pathologique :

L'atteinte rénale au cours des vascularites à ANCA est caractérisée par la présence d'une glomérulonéphrite nécrosante, focale, accompagnée de croissants. En immunofluorescence, les dépôts immuns sont absents ou en faible abondance (C3 principalement et IgG). Ces lésions glomérulaires sont retrouvées dans les différentes formes de vascularite rénale associée aux ANCA. Elles peuvent être accompagnées d'une angéite nécrosante des artéioles ou des artères interlobulaires et être associées à des lésions tubulo-interstitielles comportant nécrose ou atrophie tubulaire, oedème et infiltrat cellulaire inflammatoire voire une fibrose interstitielle [2].

4.2. Classification de Berden

L'intérêt pronostique des données de la biopsie rénale au cours des vascularites à ANCA a longtemps été souligné dans différents travaux.

Une classification histopathologique rénale, visant à catégoriser les différentes lésions glomérulaires, a été proposée par Berden et Al en 2010 [Tableau.III]. Cette classification n'a pas été validée pour la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA ou Churg et Strauss).

Quatre catégories sont identifiées à partir exclusivement des lésions glomérulaires :

- atteinte focale (« focal ») : Plus de 50 % des glomérules sont normaux ;
- forme à croissants (« crescentic ») : plus de 50 % des glomérules présentent des croissants ;

- forme mixte (« mixed ») : moins de 50 % des glomérules sont normaux, moins de 50 % présentent des croissants et moins de 50 % sont scléreux ;
- forme scléreuse (« sclerotic ») : plus de 50 % des glomérules présentent une sclérose globale.

Tableau.III : Classification de Berden pour les atteintes glomérulaires des vascularites rénales à ANCA (2010) [18].

Class	Inclusion Criteria ^a
Focal	≥50% normal glomeruli
Crescentic	≥50% glomeruli with cellular crescents
Mixed	<50% normal, <50% crescentic, <50% globally sclerotic glomeruli
Sclerotic	≥50% globally sclerotic glomeruli

La survie rénale à 1 an était, selon Berden et al, à 93% pour les formes focales, 84% pour les formes à croissants, 69% pour les formes mixtes et 50% pour les formes scléreuses.

A cinq ans, la survie rénale était à 93% pour les formes focales, 76% pour les formes à croissants, 61% pour les formes mixtes et 50% pour les formes scléreuses. La survie rénale à sept ans, pour cette dernière forme était uniquement à 25%.

4.3. Score de chronicité

De nombreuses études ont montré que la présence de lésions de chronicité sur un fragment de biopsie rénale est un facteur de mauvais pronostic rénal quelle que soit la pathologie en cause. Les marqueurs de chronicité incluent les lésions glomérulaires notamment la glomérulosclérose (GS) et l'ischémie glomérulaire, l'atrophie tubulaire(AT), la fibrose interstitielle (FI) et l'artériosclérose. Afin d'évaluer ces lésions de façon plus objective et uniforme, un score global de chronicité a été proposé récemment par Sethi et al (2017). Selon cette approche, et en se basant sur le pourcentage de chacun des éléments sus-cités, la GS globale et segmentaire est notée de 0 à 3, l'AT de 0 à 3, la FI de 0 à 3 et l'artériosclérose de 0 à 1 [Tableau.4].

Les scores sont ensuite additionnés (score total de chronicité rénale) afin de classer la gravité globale des lésions chroniques en atteintes minimales (score total de 0 à 1), légères (score total de 2 à 4), modérées (score total de 5 à 7) et sévères (Score total ≥ 8) [Tableau. 5] [19].

Tableau.4 : Scoring des lésions chroniques des différents compartiments rénaux [19].

Tissue compartiment ^a	Score			
	0	1	2	3
Glomerulosclerosis (GS score)	<10%	10–25%	26%–50%	>50%
Interstitial fibrosis (IF score)	<10%	10–25%	26%–50%	>50%
Tubular atrophy (TA score)	<10%	10–25%	26%–50%	>50%
Arteriosclerosis (CV score)	Intimal thickening < thickness of media	Intimal thickening $\geq$ thickness of media		

Tableau.5 : Score total de chronicité [0 à 10] [19].

Grade	Total renal chronicity score
Minimal chronic changes	0–1
Mild chronic changes	2–4
Moderate chronic changes	5–7
Severe chronic changes	≥ 8

Récemment, ce score global de chronicité a été adopté par quelques équipes pour la classification histo-pronostique des vascularites rénales associées aux ANCA. Un score modéré à sévère prédit une dégradation de la fonction rénale sur une période de 12 mois alors qu'un score minime à léger serait associé à une récupération de la fonction rénale. Néanmoins, la combinaison de ce score avec la classification de Berden, qui ne tient pas en compte les lésions tubulo-intersitielles,

pourrait être plus rentable dans l'estimation pronostique des atteintes rénales au cours des vascularites rénales à ANCA [12].

5. Physiopathologie

La physiopathologie des vascularites à ANCA est complexe et reste de nos jours incomplètement élucidée. Elle fait appel à l'immunité cellulaire et humorale via l'intervention de plusieurs cellules : immunitaires (lymphocytes B et T et cellules dendritiques), inflammatoires (polynucléaires neutrophiles, monocytes et macrophages) et cellules résidentes (cellules endothéliales, fibroblastes) [3]. Les ANCA eux même sont considérés comme pathogènes. De plus, Les ANCA favorisent la dégranulation des PNN et monocytes entraînant des dommages endothéliaux [20]. L'endothélium est aussi activé ce qui renforce l'adhérence des PNN [21-23]. Les dégâts initiaux mènent à une cascade d'événements entraînant une infiltration des tissus par les leucocytes, la formation de granulomes induite par les cellules T et d'autres lésions [24] [Fig.2].

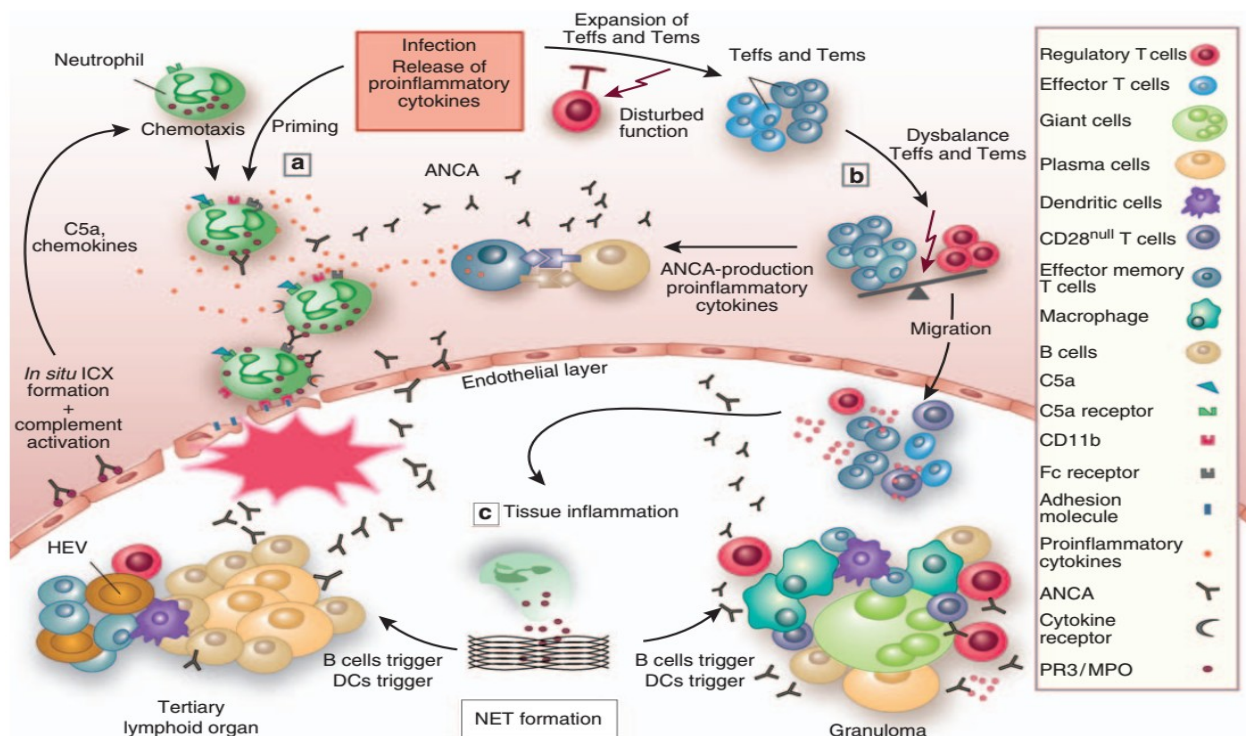


Fig.2 : Deux voies contribuant aux mécanismes pathologiques de la vascularite associée aux ANCA sont décrites. a) La «voie classique des neutrophiles» entraînant une vascularite nécrosante. B) Une voie médiée par les lymphocytes T (LT) supplémentaire qui provoque principalement une inflammation granulomateuse et favorise la vascularite nécrosante. Les infections sont le point de départ des deux voies; les infections déclenchent l'amorçage des neutrophiles (a), la régulation positive des molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales et l'expansion des LT effecteurs en circulation (b). Les neutrophiles amorcés expriment de façon accrue à leur surface les antigènes cibles des ANCA et des molécules d'adhésion. La liaison aux ANCA active le neutrophile des manières suivantes: (1) en améliorant son adhérence à la paroi des vaisseaux et sa capacité de transmigration; (2) la production et la libération de radicaux oxygénés, et (3) la dégranulation et la libération d'enzymes, notamment la myéloperoxydase (MPO) et la protéinase-3 (PR3). Les cellules T mémoires effectrices expansées (Tems) ne sont pas suffisamment régulées par les cellules T régulatrices (Tregs, b). Cela conduit à un déséquilibre dans l'homéostasie des Treg et Tems, entraînant une libération supplémentaire de cytokines proinflammatoires favorisant l'amorçage des neutrophiles (a). De plus, la production d'ANCA est améliorée par une interaction supplémentaire entre les LT et les LB. (c) Les Tems circulants proliférés migrent dans les organes cibles tels que les poumons ou les reins. Au sein des tissus, ils favorisent la formation de granulomes composés de nombreux types de cellules tels que les cellules T, les cellules B, les cellules géantes et les cellules dendritiques (CD). La formation de pièges extracellulaires neutrophiles (NET) se produit dans les lésions à la suite de l'apoptose et de la dégranulation des neutrophiles. Les produits dérivés de ces NET activent les cellules dendritiques et les lymphocytes B en les détectant via des récepteurs de type Toll (TLR).

HEV, high endothelial venules; ICX, immunocomplexes. [24]

5.1. Rôle des ANCA :

Les ANCA ont été découverts en 1982 et leur association avec la GPA fût démontrée en 1985 [25]. Ils se fixent aussi bien sur les neutrophiles que sur les cellules endothéliales et y exercent des effets différents mais synergiques. La liaison des ANCA sur les MPO/PR3 exprimés à la membrane des PNN activent ces derniers qui libèrent le contenu de leurs granules. La MPO et la PR3 sont exprimées de façon constitutive par les PNN mais cette expression est renforcée par des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α et IFN- γ).

Plusieurs travaux ont démontré le rôle pathogène direct des ANCA, essentiellement anti-MPO [24,26]. La meilleure preuve sur leur pathogénicité est le transfert d'ANCA anti MPO à un nouveau né qui a développé une glomérulonéphrite et une hémorragie alvéolaire [28]. La pathogénicité des anti-PR3 reste encore incertaine. La réponse immune des ANCA diffère selon l'antigène en question (MPO/PR3) [27].

5.2. Rôle des auto-antigènes cibles

La MPO et la PR3 sont les antigènes cibles potentiels des ANCA. La MPO possède une propriété unique, c'est la seule enzyme capable de générer des oxydants chlorés [15]. l'expression membranaire de PR3 augmente au cours de l'apoptose et semble retarder la phagocytose des neutrophiles apoptotiques par les macrophages, agissant comme un mécanisme inhibiteur de la résolution de l'inflammation et favorisant la réaction auto-immune [3,29]. Elle peut, de ce fait, être considérée comme acteur direct voire un élément inducteur dans la physiopathologie de la GPA [15]. D'autres cibles antigéniques ont été récemment mises en évidence, notamment hLAMP-2 (human lysosomal membrane protein-2)

et une protéine complémentaire de la PR3 qui aurait une forte homologie avec des protéines d'origine bactérienne, notamment le *Staphylococcus aureus* [30–32].

5.3. Rôle du polynucléaire neutrophile

Le neutrophile joue un rôle pivot dans la physiopathologie des vascularites ANCA-positives car il est à la fois cible de l'auto-immunité et cellule effectrice de la destruction de l'endothélium [15]. Le "priming" par lequel les PNN s'accumulent sur le site inflammatoire et expriment à leur membrane les auto-antigènes (MPO/PR3) qui seront reconnus par les ANCA, peut être induit par des cytokines inflammatoires, des composés d'origine bactérienne. La liaison des ANCAs avec leur récepteurs active les PNN qui libèrent l'anion superoxyde et les protéines lytiques granulaires [33]. Le "priming" des PNN favorise leur liaison aux cellules endothéliales. La dégranulation des PNN survient alors au contact de l'endothélium entraînant ainsi des dommages vasculaires. Les PNN apoptotiques exprimant la PR3 et ou la MPO sont opsonisés par les ANCA et dégradés par les monocytes qui vont produire des médiateurs de l'inflammation et activer ainsi d'autres PNN [15].

Les macrophages phagocytent les PNN en apoptose. Cette clairance est nécessaire pour contrôler la réponse inflammatoire et restituer les tissus lésés. Néanmoins, comme précédemment décrit, la PR3 membranaire agit comme un signal inhibiteur de la phagocytose des PNN, ce qui la qualifie de molécule "don't eat me". La PR3 est donc une molécule potentialisant l'inflammation et l'auto-immunité [34].

Les NETs (Neutrophils Extracellular Traps), portant l'ADN des neutrophiles mourants et les protéines cationiques des granules notamment la PR3 et MPO, pourraient être impliqués dans la physiopathologie des vascularites à ANCA.

5.4. Rôle des monocytes

Les monocytes renferment, comme les PNN des granules contenant la MPO et la PR3. Après fixation des ANCA à leurs surfaces, les monocytes s'activent et libèrent des radicaux libres de l'oxygène, $\text{TNF-}\alpha$, IL-12, IL-6, IL-8 et Thromboxane A2 [1,35,36].

5.5. Rôle des Lymphocytes B et T, Cellules dendritiques et macrophages

Ces éléments cellulaires constituent les granulomes au cours de la GPA. Les LT CD4^+ produisent des cytokines de type TH2 comme l'IL-4 et l'IL-10 lorsqu'ils sont stimulés par la MPO ou la PR3. Deux formes de GPA pourraient être ainsi distinguées: une forme granulomateuse, localisée aux voies aériennes et associée à une réponse lymphocytaire plutôt de type TH1 et une forme systémique associée à une réponse lymphocytaire de type TH2 [37]. Chez les patients ayant une GPA, une sous-population de LT activés, n'exprimant pas la molécule de costimulation CD28, est fortement représentée. Il a été mis en évidence un défaut de LT régulateurs à la phase chronique de la GPA et une augmentation des lymphocytes TH17. L'implication des LB dans la pathogenèse des vascularites à ANCA a été démontrée par l'efficacité des anticorps anti-CD20 (Rituximab) dans le traitement de ces maladies.

5.6. Rôle du système du complément

Des travaux récents ont démontré que l'activation de la voie alterne du complément est requise. Le complément est activé par les facteurs libérés par les PNN activés par les ANCA [26]. Le rôle du système du complément sera détaillé dans le chapitre "Discussion".

5.7. Rôle des facteurs génétiques et environnementaux:

Des cas familiaux de vascularite à ANCA ont été rapportés. Sur de nombreuses études de gènes impliqués dans les vascularites à ANCA, il n'a pas été identifié d'association génétique en dehors du CMH. L'association la plus forte est avec la région HLA DPB1 x 0401[38]. Des études récentes ont montré un lien entre *HLA-DRB4* et la GEPA [39]. Les ANCA anti-PR3 étaient associés à HLA-DP, à l'a(1)-antitrypsine (SERPINA1) et à la protéinase 3 (PRTN3), tandis que les ANCA anti-MPO étaient associés à HLA-DQ [3].

Quelques agents infectieux pourraient intervenir dans le déclenchement des vascularites à ANCA, notamment le portage chronique du *Staphylococcus Aureus* qui constitue un facteur de risque de rechute [40].

6. Score BVAS

Le score BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) a été élaboré en 1994 par Luqmani *et al.* dans l'objectif d'évaluer l'activité des vascularites systémiques. Il a été modifié en 1997 puis en 2008 par Mokhtyar *et al.* [41–43] [Fig.3].

Tick an item only if attributable to active vasculitis. If there are no abnormalities in a section, please tick 'None' for that organ-system.		If all abnormalities are due to persistent disease (active vasculitis which is not new/worse in the prior 4 weeks), tick the PERSISTENT box at the bottom right corner	
Is this the patient's first assessment?		Yes ☐ No ☐	
None	Active disease	None	Active disease
1. General ☐		6. Cardiovascular ☐	
Myalgia	☐	Loss of pulses	☐
Arthralgia / arthritis	☐	Valvular heart disease	☐
Fever $\geq 38^{\circ}$ C	☐	Pericarditis	☐
Weight loss ≥ 2 kg	☐	Ischaemic cardiac pain	☐
2. Cutaneous ☐		7. Abdominal ☐	
Infarct	☐	Cardiomyopathy	☐
Purpura	☐	Congestive cardiac failure	☐
Ulcer	☐	Peritonitis	☐
Gangrene	☐	Bloody diarrhoea	☐
Other skin vasculitis	☐	Ischaemic abdominal pain	☐
3. Mucous membranes / eyes ☐		8. Renal ☐	
Mouth ulcers	☐	Hypertension	☐
Genital ulcers	☐	Proteinuria $>1+$	☐
Adnexal inflammation	☐	Haematuria ≥ 10 RBCs/hpf	☐
Significant proptosis	☐	Serum creatinine 125-249 $\mu\text{mol/L}^*$	☐
Scleritis / Episcleritis	☐	Serum creatinine 250-499 $\mu\text{mol/L}^*$	☐
Conjunctivitis / Blepharitis / Keratitis	☐	Serum creatinine ≥ 500 $\mu\text{mol/L}^*$	☐
Blurred vision	☐	Rise in serum creatinine $>30\%$ or fall in creatinine clearance $>25\%$	☐
Sudden visual loss	☐	*Can only be scored on the first assessment	
Uveitis	☐	9. Nervous system ☐	
Retinal changes (vasculitis / thrombosis / exudate / haemorrhage)	☐	Headache	☐
4. ENT ☐		Meningitis	☐
Bloody nasal discharge / crusts / ulcers / granulomata	☐	Organic confusion	☐
Paranasal sinus involvement	☐	Seizures (not hypertensive)	☐
Subglottic stenosis	☐	Cerebrovascular accident	☐
Conductive hearing loss	☐	Spinal cord lesion	☐
Sensorineural hearing loss	☐	Cranial nerve palsy	☐
5. Chest ☐		Sensory peripheral neuropathy	☐
Wheeze	☐	Mononeuritis multiplex	☐
Nodules or cavities	☐	10. Other ☐	
Pleural effusion / pleurisy	☐	a.	☐
Infiltrate	☐	b.	☐
Endobronchial involvement	☐	c.	☐
Massive haemoptysis / alveolar haemorrhage	☐	d.	☐
Respiratory failure	☐	PERSISTENT DISEASE ONLY: (Tick here if all the abnormalities are due to persistent disease)	
			<input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="checkbox"/>

Fig.3 : Score BVAS

7. Score FFS

Le score FFS (Five Factor Score) est un score établi en 1996 par Guillevain pour les vascularites systémiques nécrosantes (PAN, MPA, GEPA) dans un but diagnostique et thérapeutique. Ce score a été revisité en 2009 par le même auteur, en analysant une série de 1108 patients incluant ceux atteints d'une GPA.

Il comporte cinq facteurs, dont quatre de mauvais pronostic :

- âge > 65 ans,
- atteinte cardiaque,
- atteinte digestive,
- Insuffisance rénale avec un pic stable de créatinine $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ et un facteur protecteur :
- atteinte otorhinolaryngée (ORL).

Un point est attribué à chaque élément péjoratif. L'atteinte ORL est un facteur de bon pronostic au cours de la GPA et de la GEPA et son absence au cours de ces deux pathologies est s'attribue un point.

Selon le FFS, la mortalité à cinq ans était de 9%, 21% et 40% pour des scores à 0, 1 et ≥ 2 respectivement [44].

8. Traitement

Les malades présentant une MPA ou une GEPA sans facteur de mauvais pronostic (FFS=0) sont traités par corticothérapie seule avec de bons résultats à court, moyen et long terme.

Quant aux malades ayant une GPA ou avec un score FFS ≥ 1 , une combinaison de corticothérapie avec un traitement immunosuppresseur s'impose [14].

Dans ce cas, le traitement comporte deux phases : une phase d'induction visant à induire une rémission puis une phase d'entretien visant à consolider la rémission et prévenir les rechutes.

Le traitement d'induction le plus largement utilisé comporte une association de corticoides et de cyclophosphamide. La corticothérapie est généralement débutée par un bolus intraveineux de méthylprednisolone (120mg à 1g/j pendant trois jours), suivi par la prednisone à la dose de 1mg/kg/j pendant quatre à cinq mois. Le cyclophosphamide est administré par des perfusions intraveineuses à la dose de 15mg/kg par prise adaptée à la fonction rénale (dose maximale 1,2g) initialement toutes les deux semaines pendant les trois premières prises, puis toutes les trois semaines pendant les perfusions suivantes [45].

Le rituximab (anticorps monoclonal anti-CD20) peut être utilisé comme alternative thérapeutique au cyclophosphamide en cas de résistance à ce dernier, de rechute ou chez le sujet jeune désirant avoir des enfants [14].

Le recours aux échanges plasmatiques (3 à 4 séances /semaine pendant 2 à 3 semaines) est nécessaire en cas d'IR sévère (Creat >60mg/l) ou en cas d'hémorragie alvéolaire [14,45,46].

Le traitement d'entretien est débuté après obtention de la rémission et est prolongé pendant 12 à 18 mois. Il associe de faibles doses de corticoides avec un traitement immunomodulateur : azathioprine, rituximab ou mycophénolate mofétil. Ce dernier est utilisé en cas d'intolérance ou d'allergie à l'azathioprine [Fig.4] [45].

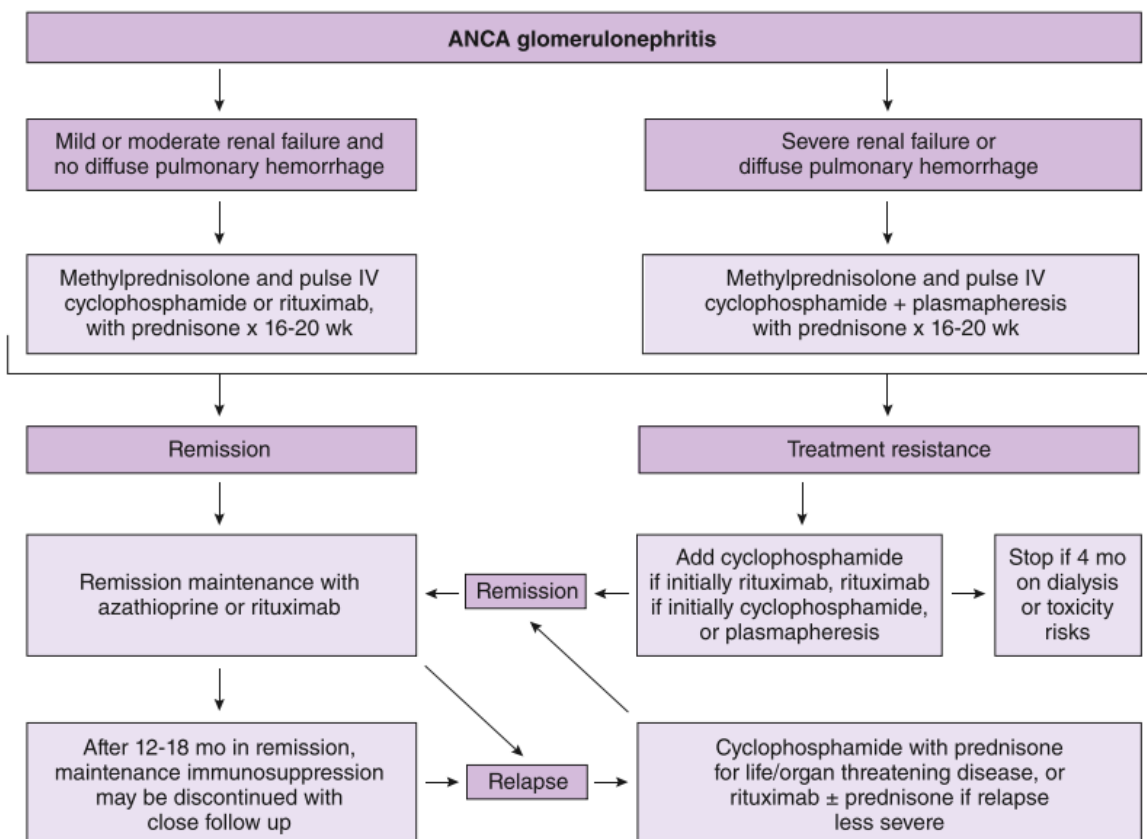


Fig.4 : Traitement des vascularites à ANCA [45]

II. SYSTEME DU COMPLEMENT

1. Historique

La découverte du complément en 1898 est due au chercheur belge Jules Bordet (prix Nobel de médecine en 1919). Le terme "complément" a été forgé ensuite par Paul Ehrlich à la même époque. Ce dernier obtint le prix Nobel de médecine en 1908 conjointement avec Élie Metchnikoff.

2. Définition

Le complément représente un ensemble de protéines faisant partie du système immunitaire et dont l'activation en cascade permet la défense contre de multiples pathogènes.

3. Structure

Le système du complément est un groupe de 35 protéines connues.

- solubles ($\approx 5\%$ des protéines plasmatiques),
- membranaires (récepteurs) et – protéines régulatrices, 12 de ces protéines sont directement impliquées dans les mécanismes d'élimination des pathogènes, les autres régulent finement l'activité des premières afin d'éviter une réaction auto-immune.

3.1. Les composants de la voie classique

Ces composants sont désignés numériquement de C1 à C9. Ils réagissent dans un ordre bien précis : C1 – C4 – C2 – C3 – C5 – C6 – C7 – C8 – C9. Ils peuvent être de nature protéique ou des glycoprotéines et leur activation par des protéases, libère généralement deux types de fragments activés : un fragment de petite taille (forme a) et un grand fragment (forme b). Par exemple, C3 donne C3a (petit) et C3b

(grand). Une exception existe pour C2 où C2a est le grand fragment et C2b est le petit fragment.

Le complexe C1 est gros, composé de trois sous-composants : C1q, C1r et C1s [Fig.5]

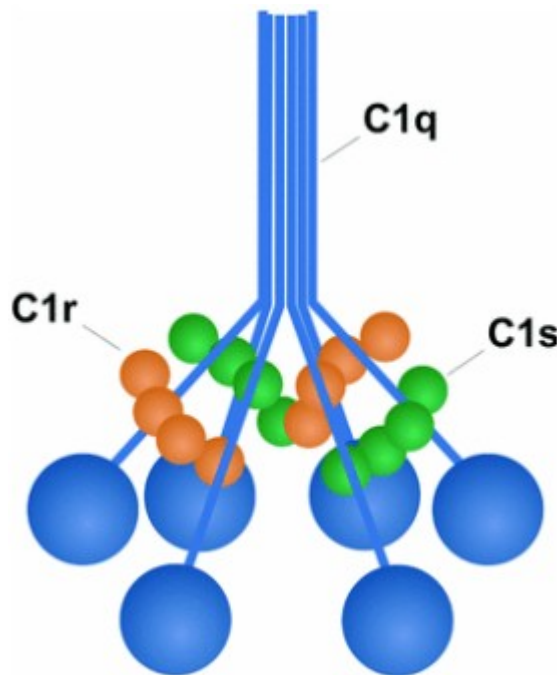


Fig. 5 : schéma montrant la structure du fragment C1 du complément

Le C1q est composé de six unités identiques, chacune comportant une tête globulaire et une queue de type collagène. Ces têtes globulaires vont interagir avec les fragments Fc des immunoglobulines ayant lié l'antigène.

3.2. Les composants de la voie alterne

Ces composants sont désignés par des lettres : B, D, H, I et P.

4. Lieu de synthèse

Les protéines du système du complément sont majoritairement synthétisées au niveau hépatique, mais elles peuvent être produites par les monocytes, macrophages, et certaines cellules non immunes comme les cellules épithéliales.

5. Mécanismes d'activation

Cette activation se déroule en cascade ; le 1er composé acquiert, par liaison à une autre protéine, une activité protéolytique et clive alors le 2ème composé en deux fragments dont l'un acquiert lui-même la même activité lytique pour le complexe suivant. Il y a trois voies biochimiques qui activent le système du complément :

- la voie classique du complément,
- la voie alterne du complément et - la voie des lectines liant les résidus mannose des membranes bactériennes.

Ces trois voies d'activations convergent vers la formation de C3-convertase, qui clive le C3 (composant central de l'activation du complément) et permet le dépôt de C3b, qui lui va s'associer de manière covalente à la membrane de la cellule ou bactérie cible et qui va initier le reste de la voie du complément et la génération de la C5 convertase. Cette dernière est à l'origine de phase effectrice par la formation d'un complexe d'attaque membranaire ou CAM.

a. Voie classique,

a.1. Activateurs

La fixation de deux ou plusieurs immunoglobulines d'IgG (principalement les IgG1 et IgG3, puisque les IgG2 sont moins efficace) ou une molécule d'IgM pentamérique, à la surface d'un micro-organisme, forme un complexe antigène-anticorps (composant pivot pour l'activation de la voie classique du complément). La cascade de la voie classique, peut être activée par la fixation à l'antigène d'autres substances comme la CRP ou la thrombine.

a.2. Activation

La fixation du C1q à la région Fc des anticorps complexés à l'antigène, active C1r, qui devient protéolytique, et clive C1s pour amorcer la cascade de protéolyse. Le C1s activé clive alors le C4 et C2 en C4a et C2b (qui vont dans le sang) et C4b, C2a qui se fixent sur la membrane de la cellule et forment le complexe C4b2a appelé C3-convertase. A son tour, la C3-convertase va cliver le C3 en C3a (qui part dans le sang) et C3b. Ce dernier se fixe sur la membrane de la cellule à lyser et forme le complexe C4b2a3b : c'est la C5 convertase classique.

b. Voie alterne

b.1. Activateurs

La cascade de la voie alterne est surtout activée par certaines surfaces (surfaces bactériennes Gram-, Gram+), les cellules infectées par des virus, des levures ou parasites, des polysaccharides, des lipopolysaccharides ou les endotoxines bactériennes.

b.2. Activation

La voie alterne d'activation résulte du clivage en permanence du C3 en C3a et C3b. Le C3b fixé à une surface peut alors lier le facteur B qui est clivé, en présence d'ions Mg^{2+} , par le facteur D en Bb et Ba, formant la C3-convertase alterne, ou C3bBb. Cette C3-convertase clive des molécules de C3 pour former un complexe C3bBbC3b, ou C5-convertase alterne. Cette dernière va à son tour cliver le C5 rejoignant ainsi la voie classique.

c. Voie des lectines

c.1. Activateurs

La MBP ou MBL est une protéine formant un récepteur de type PRR, présente comme protéine libre dans le plasma sanguin peut déclencher la voie du complément par la voie dite des lectines. La MBL est activée après fixation sur les résidus mannose présent à la surface de nombreux virus, bactéries et levures.

c.2. Activation

La fixation de la MBL sur des mannoses de bactéries active deux sérine-protéases (MBLassociated serine protease : MASP1 et MASP2 ou MASP3) qui clivent et activent C4 et C2, en C4b2a ou C3-convertase, rejoignant ainsi la voie classique.

6. Complexe d'attaque membranaire (CAM)

C'est la phase effectrice de l'activation du complément soit par la voie classique, la voie alterne, ou par la voie des lectines. Le clivage de C5 par la C5 convertase, active C5b qui se fixe sur la membrane cellulaire. Le C5b va lier ensuite le C6, C7, C8, et C9 le tout se polymérise sous forme de complexe d'attaque membranaire qui, en s'insérant à la membrane, crée des pores d'où la cytolysse et la mort de la cellule cible.

7. Fonctions

Le système du complément dispose de plusieurs mécanismes pour éliminer les molécules étrangères.

Rôle dans la phagocytose

L'action la plus importante du complément est de faciliter la capture et la digestion des pathogènes par les cellules phagocytaires. Les neutrophiles et les

monocytes/macrophages possèdent des récepteurs (CR1 pour C3b et C4b) à leur surface qui leur permettent de fixer les pathogènes opsonisés et de les phagocyter.

Rôle dans l'inflammation locale

Les petits fragments libérés dans le sang : C4a, C3a et surtout C5a, agissent sur les cellules inflammatoires et sont appelés anaphylatoxines. Suite à l'activation du système du complément, ils vont stimuler le chimiotactisme, c'est-à-dire attirer les cellules immunitaires vers le site de l'infection, et activer les cellules immunitaires. Ces molécules permettent aussi la libération du contenu des granules des basophiles/mastocytes. Ceci conduit à la contraction des muscles lisses et à une dilatation des vaisseaux sanguins, afin d'augmenter le volume de sang au niveau de l'infection, et donc le nombre de leucocytes. Ces cellules peuvent ensuite sortir du vaisseau sanguin par diapédèse. De plus, la fixation de ces fragments peut activer la dégranulation des neutrophiles et des monocytes/macrophages afin d'éliminer les pathogènes par digestion enzymatique.

Rôle dans la cytolyse

Le système du complément peut aussi provoquer une lyse surtout des bactéries grâce au complexe d'attaque membranaire : CAM.

Rôle dans l'élimination des complexes immuns

Les complexes immuns sont éliminés grâce à leur fixation de C3b et C4b. Les globules rouges, qui possèdent des récepteurs (CR1) pour ces molécules, se fixent alors aux complexes afin de les transporter vers le foie ou la rate, où les macrophages vont décrocher puis dégrader ces complexes.

Rôle dans la stimulation de la réponse humorale

C3b et C4b, peuvent être fixés par les récepteurs (CR3 et CR4) du complément présents à la surface des monocytes/macrophages qui déclenchent la réponse humorale.

Les différentes voies d'activation du complément sont résumées sur le schéma ci-dessous [Fig.6].

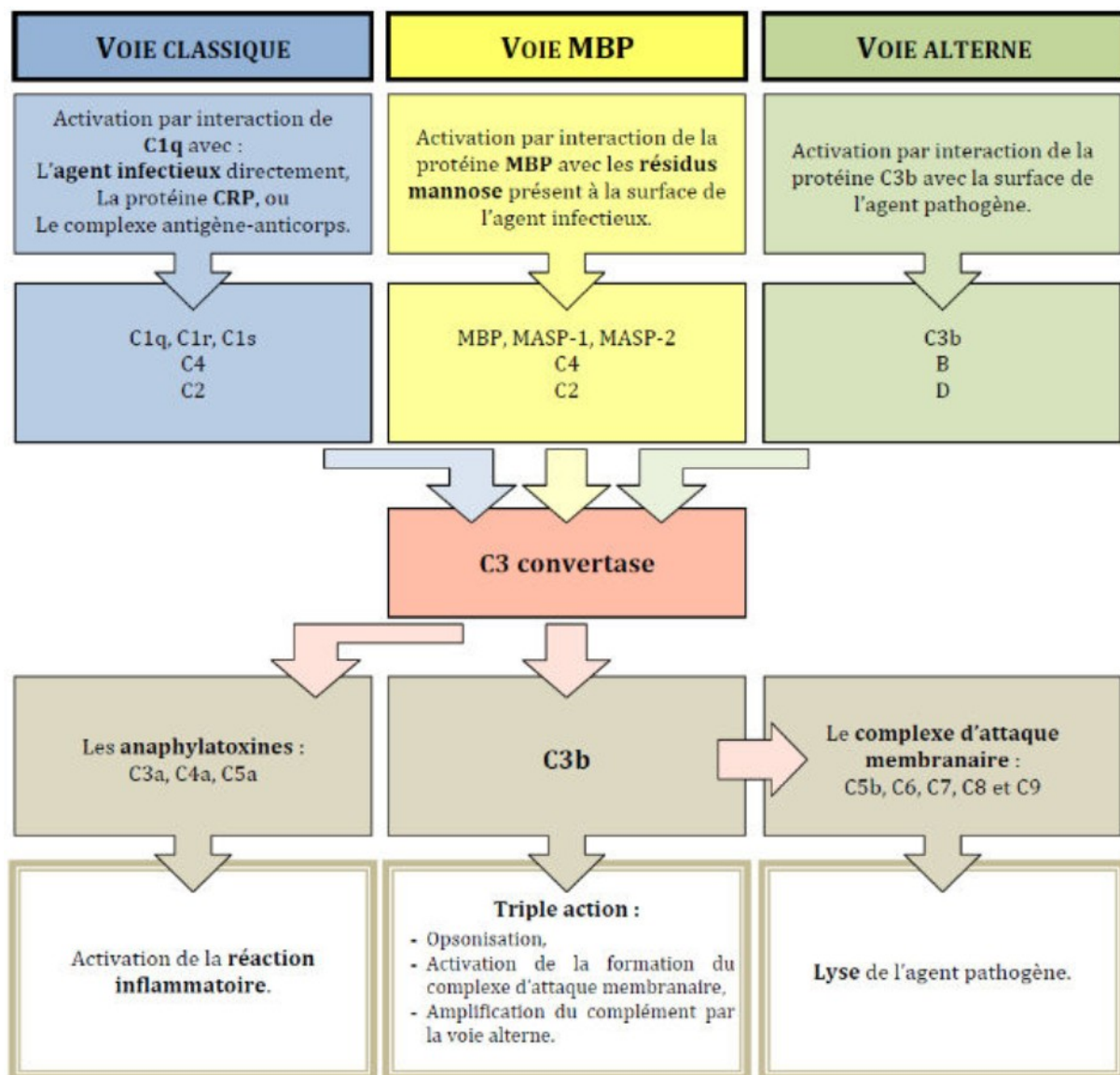


Fig.6 : Schéma montrant les différentes voies d'activation du complément et leurs différentes actions

MATERIEL ET METHODES

1. Type d'étude

Nous avons mené une étude rétrospective incluant les patients ayant été hospitalisés au service de néphrologie adulte du CHU Hassan II de Fès pour prise en charge d'une vascularite rénale à ANCA entre Janvier 2009 et Décembre 2018.

2. Population d'étude

2.1. Critères d'inclusion

Nous avons inclus tous les malades suivis pour vascularite rénale à ANCA positifs, âgés de 16 ans ou plus, ayant eu un dosage des fractions C3 et C4 du complément avant l'initiation du traitement.

2.2. Critères d'exclusion

Ont été exclus de notre étude tous les malades âgés de moins de 16 ans, les vascularites rénales pauci-immunes à ANCA négatifs, et les patients n'ayant pas eu de dosage des fractions C3 et C4 du complément avant l'initiation du traitement.

3. Recueil des données

Nous avons colligé les données anthropométriques (âge, sexe, origine), les antécédents (HTA, diabète, autres..), les signes cliniques en rapport avec l'activité de la maladie (signes généraux notamment fièvre et amaigrissement, signes otorhino-laryngés, cutanés, neurologiques, articulaires, digestifs, respiratoires, cardio-vasculaires et enfin des signes en faveur d'une atteinte rénale notamment des oedèmes, oligurie ou hématurie). Le score BVAS était calculé pour tous les malades. Sur le plan biologique, nous avons collecté les données suivantes : taux d'hémoglobine, créatinine et sa clairance en début du traitement et à la date de la dernière consultation estimée par MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)[47], taux des fractions C3 et C4 du complément mesurées par technique turbidimétrique

(taux normaux varient entre 0,9 et 1,2g/l pour le C3 et 0,1 à 0,4g/l pour le C4), le dosage de la CRP et de la protéinurie de 24h, la présence ou pas d'hématurie et le type d'ANCA (anti MPO ou anti PR3). Le score FFS a été calculé pour tous les malades.

Concernant les données histologiques, les atteintes glomérulaires étaient subdivisées selon la classification de Berden en quatre types (focale, à croissants, mixte ou scléreuse). Le pourcentage de croissants a été précisé. Les lésions tubulo-interstitielles incluaient la présence ou pas d'une atrophie tubulaire et/ou d'une fibrose interstitielle avec précision du pourcentage de cette dernière, les lésions vasculaires renseignaient sur la présence ou pas d'une hyalinose artériolaire ou d'une artériosclérose et enfin les données de l'immunofluorescence indiquaient la présence ou pas de dépôts avec la nature de ces derniers (IgA, IgG, IgM, C3, C1q, Fibrinogène, Kappa, Lambda).

Sur le plan thérapeutique, nous avons précisé si les patients ont eu recours à l'hémodialyse et le type de traitement immunosuppresseur reçu.

Le devenir rénal était subdivisé en trois modalités : fonction rénale normale ($\text{DFG} \geq 60 \text{ ml/min}$), évolution en IRC ($30 \leq \text{DFG} \leq 59 \text{ ml/min}$) ou en IRCT ($\text{DFG} < 15 \text{ ml/min}$). La survie était estimée par la durée du suivi jusqu'au décès ou la date de la dernière consultation.

4. Analyse statistique

Au plan statistique, les données ont été saisies sur Microsoft office Excel 2007. L'analyse statistique a été effectuée en utilisant le logiciel SPSS (version 20). Nous avons scindé nos patients en deux populations selon le taux de C3. A été

considéré bas un taux de $C3 < 0,9$ ou normal si $C3 \geq 0,9$ g/l. Le seuil de 0,9g/l correspond à la limite inférieure de C3 dans notre laboratoire.

Dans un premier temps, une analyse descriptive des caractéristiques sociodémographiques, clinico-biologiques, histologiques et évolutives des patients a été effectuée. Les résultats ont été présentés sous forme de pourcentage et de moyennes $\pm$ Ecart type.

Nous avons ensuite comparé les différentes données sus-citées chez les deux groupes ($C3 < 0,9$ ou $\geq 0,9$ g/l). Cette comparaison a été faite à l'aide des tests de Chi2 et du test T pour échantillons indépendants. Un seuil de signification « $p < 0,05$ » était retenu. La courbe de « Kaplan Meier » a été utilisée pour évaluer la survie globale. La comparaison des survies des deux groupes a été faite moyennant le test log-rank.

RESULTATS

I. ETUDE DESCRIPTIVE

1. Caractéristiques épidémiologiques

Nous avons colligé 27 malades. L'âge moyen était de $52,9 \pm 14,1$ ans avec des extrêmes allant de 26 à 80 ans. Un maximum de fréquence est noté vers les âges de 50 et 58 ans. On note une prédominance féminine (18 femmes et neuf hommes soit un sexe ratio de 0,42).

La répartition géographique de nos patients est représentée sur les tableaux ci-dessous [Tableaux. VI, VII]

Tableau.VI : Origine des patients en fonction des villes

Origine	Effectifs	Pourcentage
Fès	5	18,5
Taza	2	7,4
Hoceima	5	18,5
Missour	3	11,1
Khenifra	4	14,8
My Yacoub	1	3,7
Ksar kbir	1	3,7
Taounate	1	3,7
Ktama	1	3,7
Guercif	1	3,7
Nador	1	3,7
Sidi Kcem	1	3,7
Midelt	1	3,7
Total	27	100,0

Tableau .VII : Origine des patients en fonction des régions

Région	Effectifs	Pourcentage
Tanger Tetouan Hoceima	4	14,8
région de l'oriental	2	7,4
Fès Meknès	15	55,6
Rabat Salé Kenitra	1	3,7
Beni Mellal Khenifra	4	14,8
Draa Tafilalet	1	3,7
Total	27	100,0

2. Caractéristiques clinico-biologiques :

4.1. Les antécédents

Les comorbidités de nos patients étaient représentées comme suit [Fig.7]

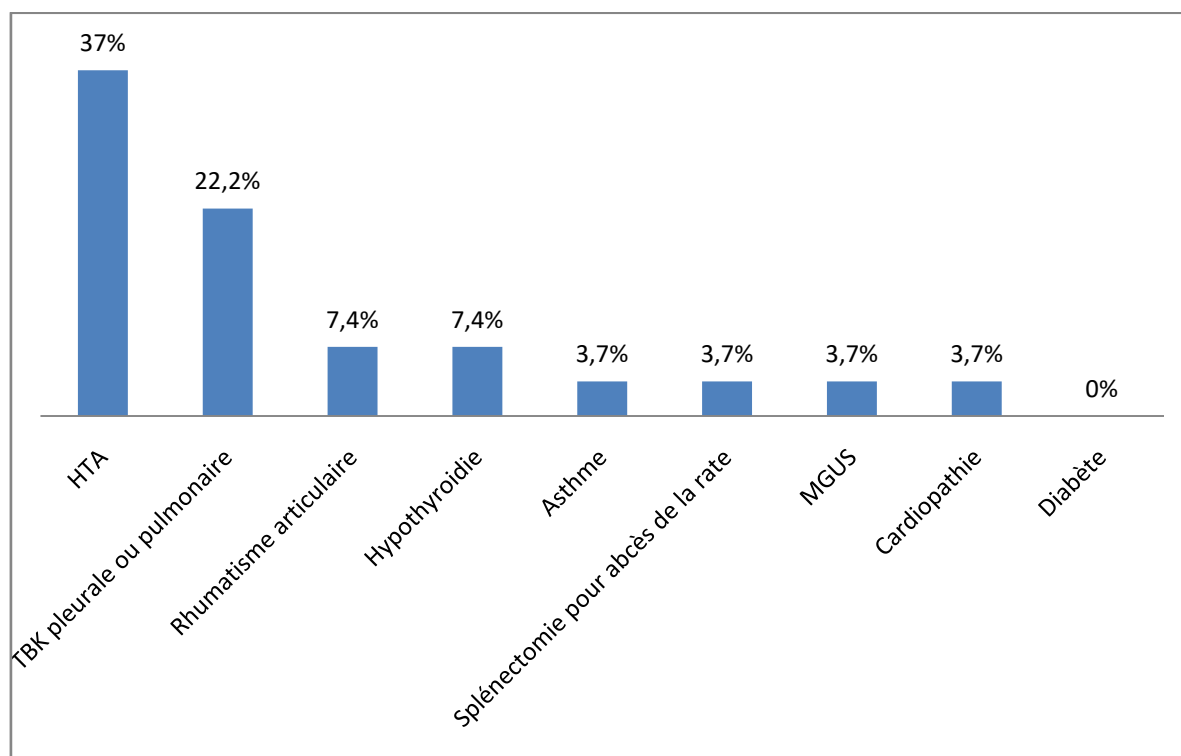


Fig.7 : graphique montrant les différents antécédents de nos malades

4.2. Données cliniques

Les signes cliniques sont présentés sur le graphique ci-dessous [Fig.8].

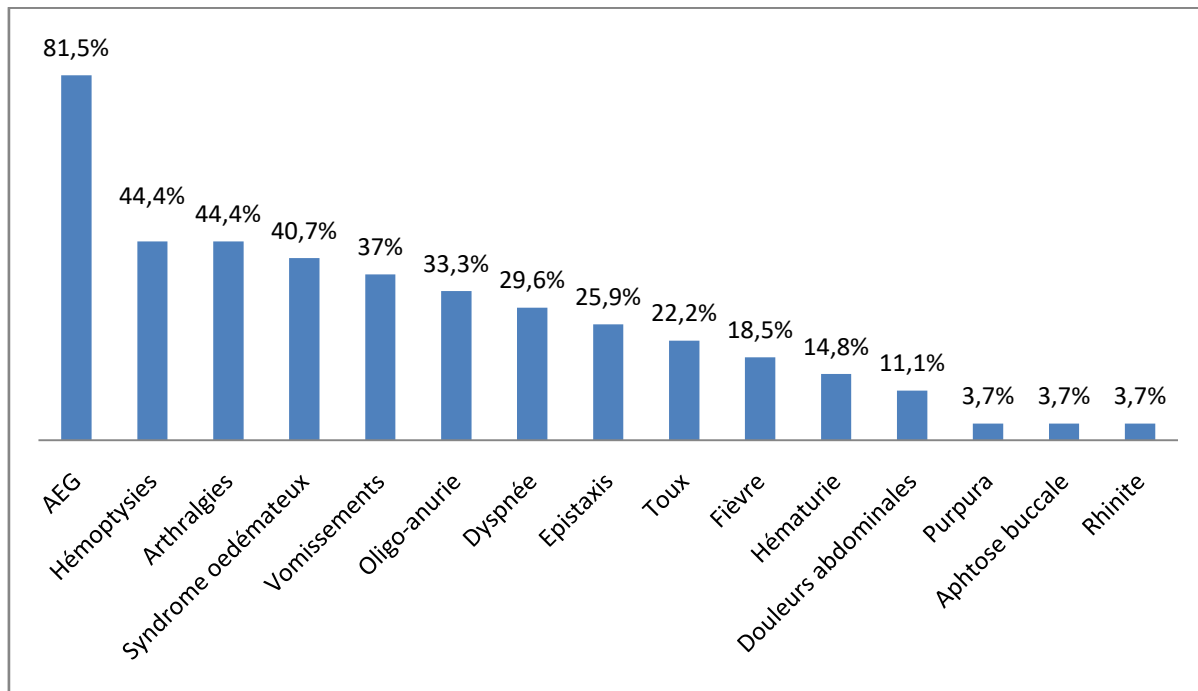


Fig.8 : graphique montrant les symptômes présentés par nos malades

Le score BVAS moyen de nos malades était de $19,48 \pm 4,01$ avec des extrêmes de 12 et 31 et un mode à 18.

4.3. Résultats biologiques

Les ANCA étaient plus fréquemment de type anti-MPO (21 patients soit 77,8%). Les résultats de biologie sont notés sur le tableau ci-dessous [Tableau.VIII].

Tableau. VIII: Tableau présentant les moyennes des valeurs biologiques de nos patients

Paramètres biologiques	Moyenne
Hémoglobine (g/dl)	8,26±2,3 [5,4–14,2]
Albumine (g/l)	26,83±5,99 [10–36]
Créatinine initiale (mg/l)	98,77±68,369 [11–249]
Clairance initiale en ml/min(MDRD)	14,31±21,58 [1–78]
Protéinurie (g/24h)	2,6±1,71 [1–4,87]
C3 (g/l)	0,92±0,32 [0,53–1,9]
C4 (g/l)	0,28±0,1 [0,14–0,5]
CRP (mg/l)	84,42±84,57 [1–306]

L'hématurie macroscopique était présente chez quatre patients (14%) et microscopique chez 14 patients (51%).

4.4. Bilan immunologique

Les ANCA était de type anti MPO chez 21 patients (soit 77,8%) et de type anti PR3 chez six patients (soit 22,2%).

Les AAN étaient positifs chez trois patients (11,1%). Un seul patient avait des Anti DNA positifs.

3. Score FFS

Le score FFS moyen était de 1,59±0,84 [0–3].

4. Résultats anatomo-pathologiques

La biopsie rénale a été effectuée chez 23 malades mais n'a été interprétée que chez 23 malades soit 81,4% (un prélèvement aglomérulaire). Les quatres autres

malades n'ont pas pu être biopsiés pour HTA résistante, rein unique ou décès précoce.

4.1. Lésions glomérulaires

La répartition des atteintes glomérulaires selon la classification de Berden était comme suit [Tableau.IX]

Tableau.IX: Tableau montrant le nombre et le pourcentage des différentes atteintes glomérulaires selon la classification de Berden

Type d'atteinte glomérulaire	Effectifs	Pourcentage valide
focale	4	18,2
à croissants	1	4,5
mixte	8	36,4
scléreuse	9	40,9
Total	22	100,0

4.2. Lésions tubulo-interstitielles :

On a noté une nécrose tubulaire chez cinq patients (22,7%), une atrophie tubulaire et une fibrose interstitielle chez 19 malades (soit 86,3% des malades biopsiés). Le pourcentage de fibrose variait de 10 à 90% avec une moyenne à $56,39 \pm 25,77\%$.

4.3. Lésions vasculaires :

Une atteinte artérielle (artériosclérose ou hyalinose artérielle) était présente chez dix patients soit 45,5%.

4.4. Données de l'immunofluorescence :

Des dépôts à l'immunofluorescence étaient notés chez cinq patients (soit 31,3%). Ces cinq patients présentaient un dépôt de C3. Deux patients présentaient un dépôt de fibrine alors qu'un seul patient présentait un dépôt d'IgA et IgM.

5. Données thérapeutiques

Un recours immédiat à l'hémodialyse était nécessaire chez 15 patients (55,6%). Dix-neuf patients (70,4%) ont reçu un bolus de Solumedrol (Méthylprednisolone) suivi d'une corticothérapie orale puis ont été mis sous Cyclophosphamide adapté à leurs fonctions rénales. Deux patients n'ont pas reçu de Cyclophosphamide après le Solumédrol pour décès dans un cas et des signes de chronicité avérés sur la PBR dans l'autre cas.

Six patients n'ont reçu aucun traitement pour les raisons suivantes : décès, ignorance initiale du diagnostic, perte de vue ou des signes de chronicité sur la PBR avec absence d'atteinte d'organe cible justifiant l'administration du traitement immunosuppresseur.

6. Résultats évolutifs

6.1. Evolution rénale

L'évolution rénale était comme suit : FR normale chez trois patients, IRC chez cinq patients, IRCT chez 14 patients. Le devenir rénal était inconnu chez cinq patients perdus de vue précocement [Fig.9].

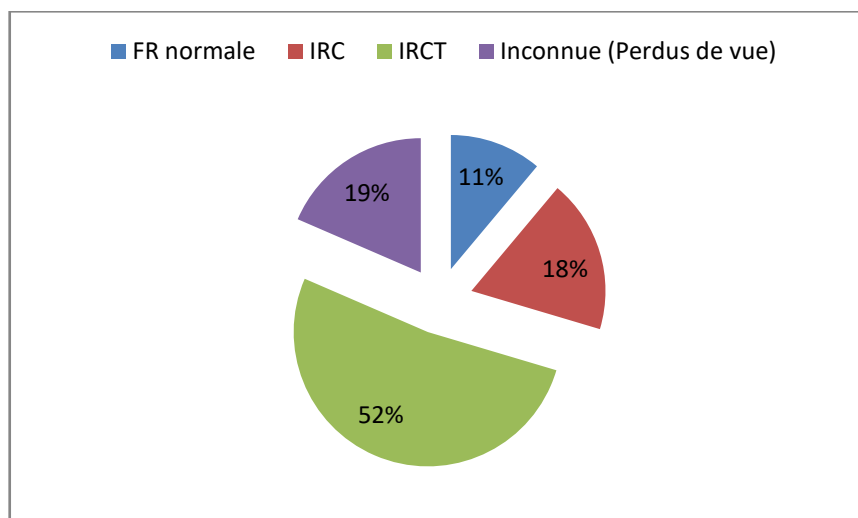


Fig.9 : Représentation graphique de l'évolution rénale de nos patients

6.2. Evolution vitale

La durée du suivi global jusqu' à la date de la dernière consultation est de $13,74 \pm 21,87$ mois [1,108 mois]. Six patients sont décédés (22,2%) avec une survie moyenne de $1,83 \pm 1,16$ mois. Seize patients sont perdus de vue avec un suivi moyen de $10,19 \pm 9,37$ mois.

L'analyse de la survie globale par la courbe de « Kaplan Meier » est représentée sur le graphique ci-dessous [Fig.10].

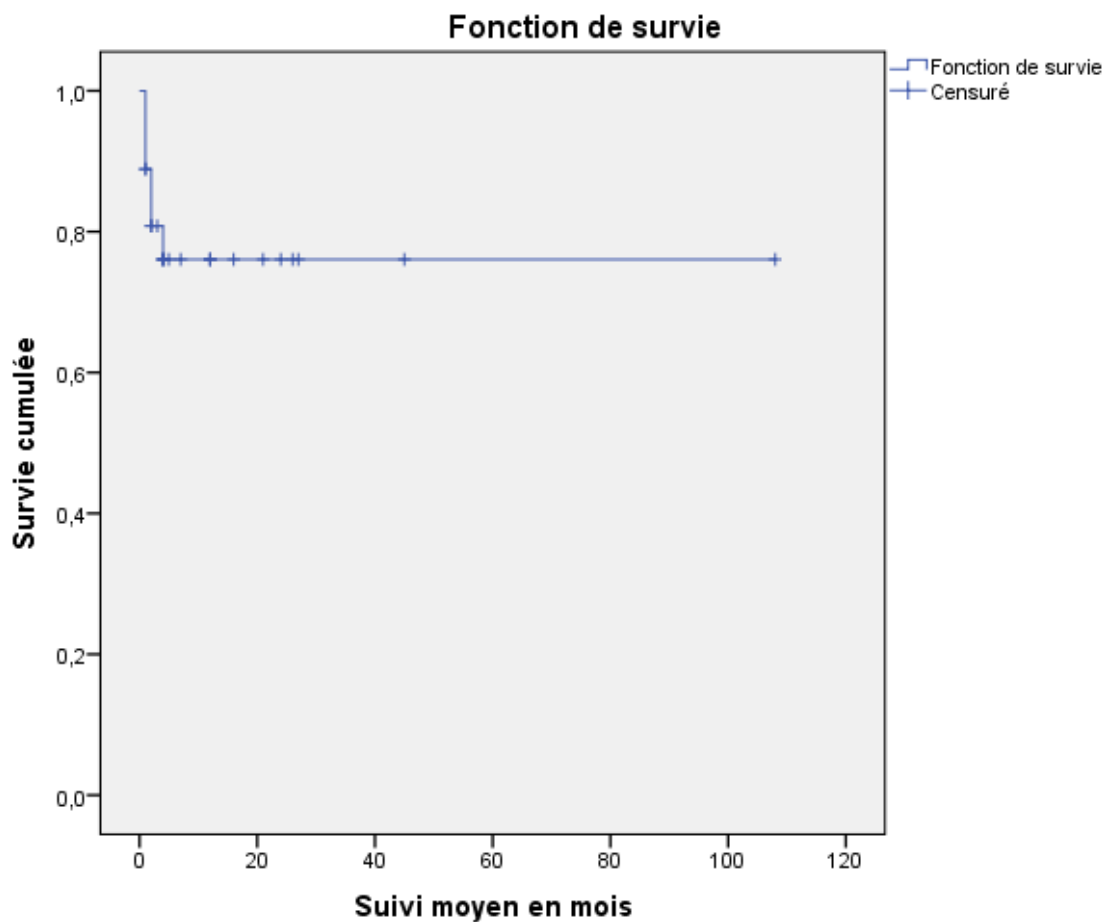


Fig.10 :Fonction de survie globale de « Kaplan–Meier ».

II. ETUDE ANALYTIQUE

Afin d'évaluer l'implication de la voie alterne du complément dans les vascularites rénales à ANCA, nous avons subdivisé nos malades en deux groupes selon le taux de C3. Le groupe à C3 bas ($<0,9$) comptait 14 patients et le groupe à C3 normal ($C3 \geq 0,9g/l$) en comptait 13. Nous avons comparé les différentes données anthropométriques, cliniques, biologiques, immunologiques, histologiques et évolutives chez les deux populations. Les résultats de cette comparaison sont représentés sur le tableau ci-dessous [Tableau.X].

Tableau.X: Comparaison clinico-biologique, histologique et pronostique en fonction du taux de C3. (FI : Fibrose interstitielle)

Paramètres	C3 bas (14)	C3 normal (13)	p
Anthropometrie et ATCDs			
Age (ans)	56,36 $\pm$ 15,5	49,23 $\pm$ 12,13	0,19
Sexe (M/F)	6 / 8 (42,9%/57,1%)	2 / 11 (15,4%/84,6%)	0,11
HTA, n (%)	6 (42,9%)	4 (30,8%)	0,51
Diabète, n (%)	0	0	
Atteintes cliniques, n (%)			
Cutanée	0	1 (7,7%)	0,29
Oto-rhino-laryngée	2 (14,3%)	5 (38,5%)	0,15
Cardiaque	0	0	
Digestive	5 (35,7%)	6 (46,2%)	0,58
Pulmonaire	9 (64,3%)	6 (46,2%)	0,27
Rénale	14 (100%)	13 (100%)	

RÔLE DU COMPLEMENT DANS LES VASCULARITES RENALES A ANCA

Oligo-anurie	5 (35,7%)	4 (30,8%)	0,78
Articulaire	6 (42,9%)	6 (42,2%)	0,86
Neurologique	0	0	
Hémorragie alvéolaire	8 (57,1%)	4 (30,8%)	0,16
Fièvre	0	5 (38,5%)	0,01
Biologie			
C3 (mg/dl)	69,93±11,11	120,09±28,57	0,00
C4 (mg/dl)	26,67±9,45	31,78±11,17	0,27
Alb (g/l)	26,15±6,18	27,64±5,93	0,55
Hb (g/dl)	7,88±2,03	8,67±2,59	0,38
CRP (mg/l)	64,14±52,28	108,08±109,05	0,19
Creat initiale (mg/l)	112,43±67,24	82,83±69,02	0,28
Clairance de créatinine (ml/mn) (MDRD)	8,93±15,5	20,58±26,35	0,17
Protéinurie (g/24h)	1,85±0,99	2,8±2,2	0,12
Hématurie, n (%)	10 (71,4%)	8 (61,5%)	0,52
Immunologie			
Anti MPO/Anti PR3, n (%)	11/3 (78,6%/21,4%)	10/3 (76,9%/23,1%)	0,91
AAN, n (%)	0	3 (23,1%)	0,05
Anti DNA, n (%)	0	1 (7,7%)	0,29
BVAS	20,86±3,99	18±3,6	0,06
FFS	1,79±0,89	1,38±0,76	0,22
Biopsie rénale			
Nombre de malades biopsiés, %	12 (85,7%)	10 (76,9%)	

RÔLE DU COMPLEMENT DANS LES VASCULARITES RENALES A ANCA

Focale/croissants/Mixte/Scléreuse, n(%)	1 / 1 / 5 / 5 (8,3%/8,3%/41,7%/41,7%)	3 / 0 / 3 / 4 (30%/0%/30%/40%)	0,48
Pourcentage de croissants	24,1±35,62	6,86±8,85	0,23
Nécrose tubulaire, n (%)	3 (25%)	2 (20%)	0,78
Atrophie tubulaire/FI, n(%)	9 (75%)	10 (100%)	0,69
Pourcentage de FI	62,5±23	48,75±28,5	0,27
Atteinte vasculaire, n (%)	5 (41,7%)	5 (50%)	0,69
Dépôt de C3, n (%)	4 (33,3%)	1 (10%)	0,19
Recours initial à l'hémodialyse	10 (83,3%)	5 (50%)	0,08
Evolution rénale			
FR normale/IRC/IRCT, n (%)	1 / 2 / 9 (7,1%/14,3%/64,3%)	2 / 3 / 5 (15,4%/23,1%/38,5%)	0,47
Dernière créatinine (mg/l)	59,56±33	47,36±31,7	0,41
Dernière clairance (ml/min) (MDRD)	13,4±15,64	25,45±26,56	0,22
Perdus de vue, n (%)	11 (78,6%)	5 (38,46%)	0,03
Décédés, n (%)	3	3	
Suivi moyen	8,93±9,32	18,92±29,77	0,24

A partir de ce tableau, on peut noter qu'il n'existe pas de corrélation entre le taux de C3 et les données anthropométriques. Les données cliniques sont aussi comparables mis à part une prédominance de fièvre dans le groupe à C3 normal (p=0,05).

Concernant les données biologiques, il semble que la CRP a tendance à être plus basse dans le groupe à C3 bas mais de façon non significative ($p=0,19$). La clairance de la créatinine semble aussi plus basse en cas de C3 bas ($p=0,17$) avec un recours initial plus fréquent à l'hémodialyse ($p=0,08$). En revanche, il n'existe pas de différence concernant les autres valeurs biologiques (Hémoglobine, albumine, C4, protéinurie de 24h et hématurie).

Le score BVAS a tendance à être plus bas dans le groupe à C3 bas ($p=0,06$). Néanmoins, il n'existe pas de différence concernant le score FFS.

Il n'existe pas de différence entre les deux groupes concernant le type d'ANCA incriminé (Anti MPO/Anti PR3). Cependant, on note que le groupe à C3 normal présente plus fréquemment des AAN ($p=0,05$). Néanmoins, ces derniers n'ont pas été recherchés systématiquement chez tous nos malades.

Concernant les données histologiques, il semble que le groupe à C3 normal présente plus de formes focales, tandis que le 2ème groupe a plus tendance à présenter les autres formes ($p=0,48$) [Fig.11]. Par ailleurs, il paraît que ce 2ème groupe présente un pourcentage plus élevé de croissants glomérulaires sans que ce ne soit statistiquement significatif ($p=0,23$).

Quant aux lésions tubulo-interstitielles et vasculaires, il n'existe pas de différence entre les deux groupes. Il semble, par contre qu'il y avait plus de dépôt de C3 dans le groupe à C3 bas quoique cette différence ne soit pas significative ($p=0,19$).

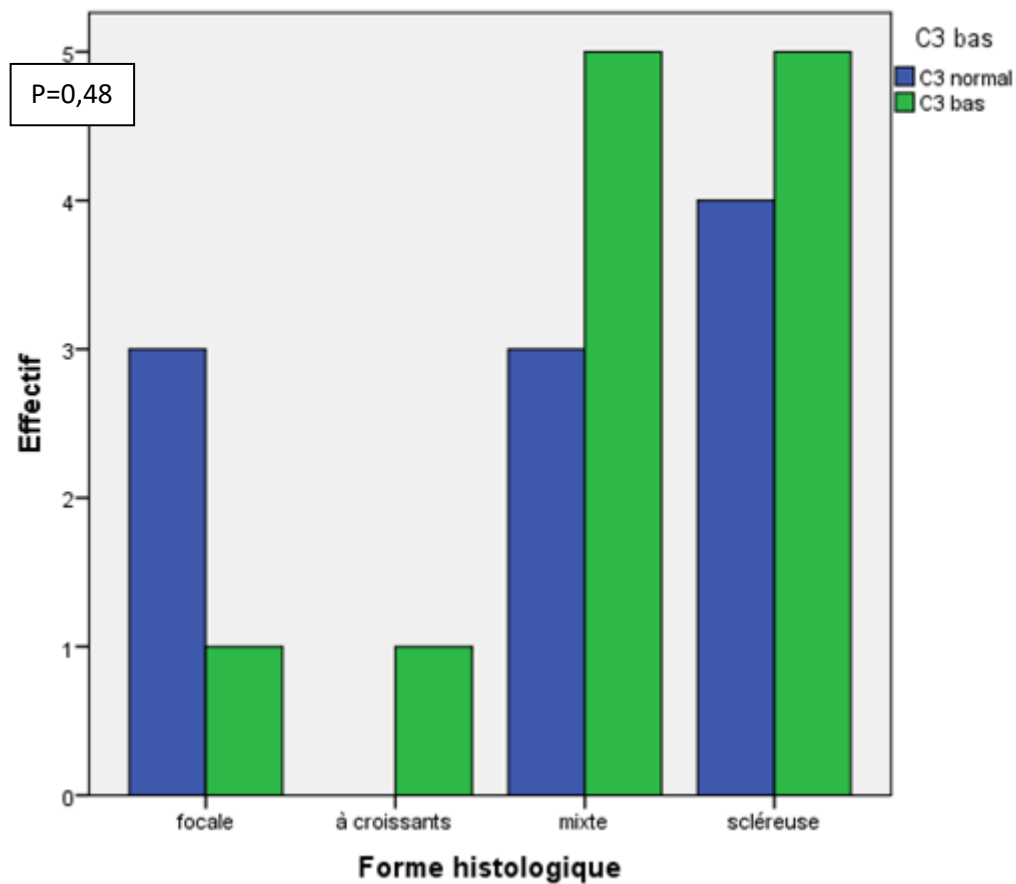


Fig.11 : Diagramme représentant les différents types d'atteintes glomérulaires en fonction du taux de C3 selon la classification de Berden.

Le devenir rénal semble plus péjoratif dans le groupe à C3 bas avec une évolution plus importante vers l'IRCT comme représenté sur le diagramme ci-dessous [Fig.12]

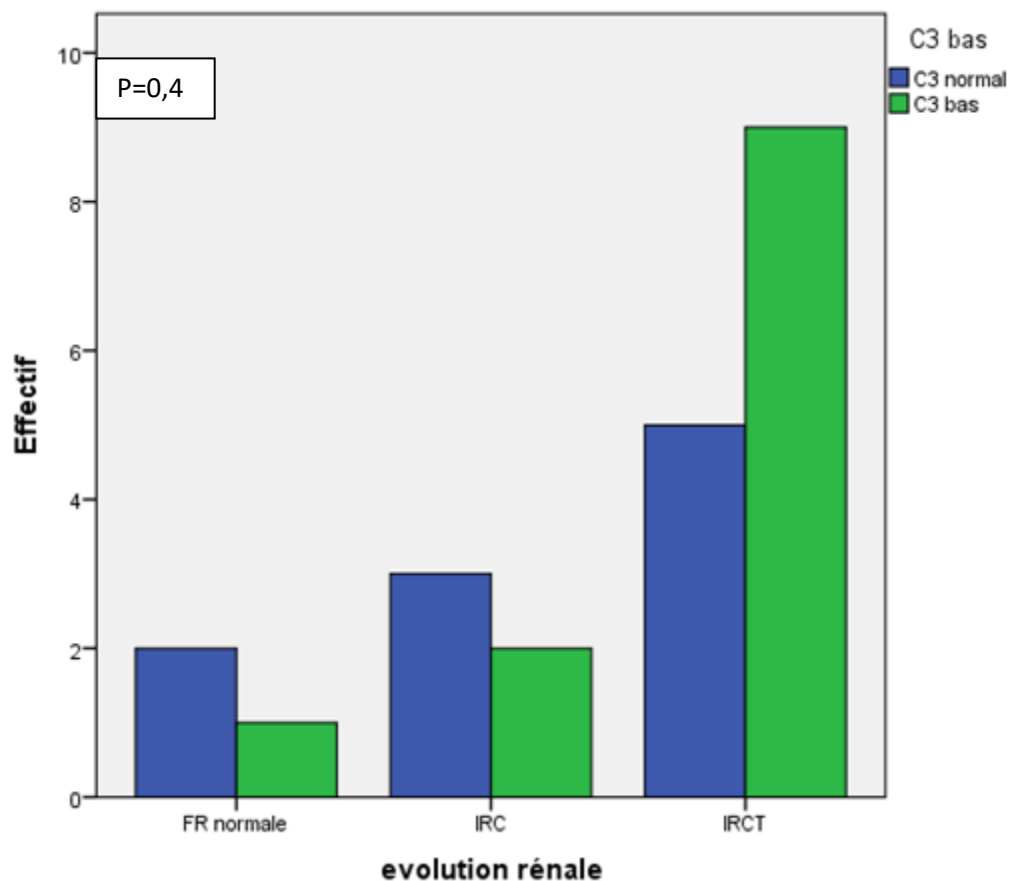


Fig.12 : Diagramme représentant l'évolution rénale en fonction du taux de C3

La comparaison de la survie est délicate vu que la plupart de nos malades sont perdus de vue [Fig.13]. Néanmoins, on peut constater que le pourcentage de patients perdus de vue est significativement plus important dans le groupe à C3 bas. Ceci pourrait être lié à une mortalité plus importante dans ce groupe.

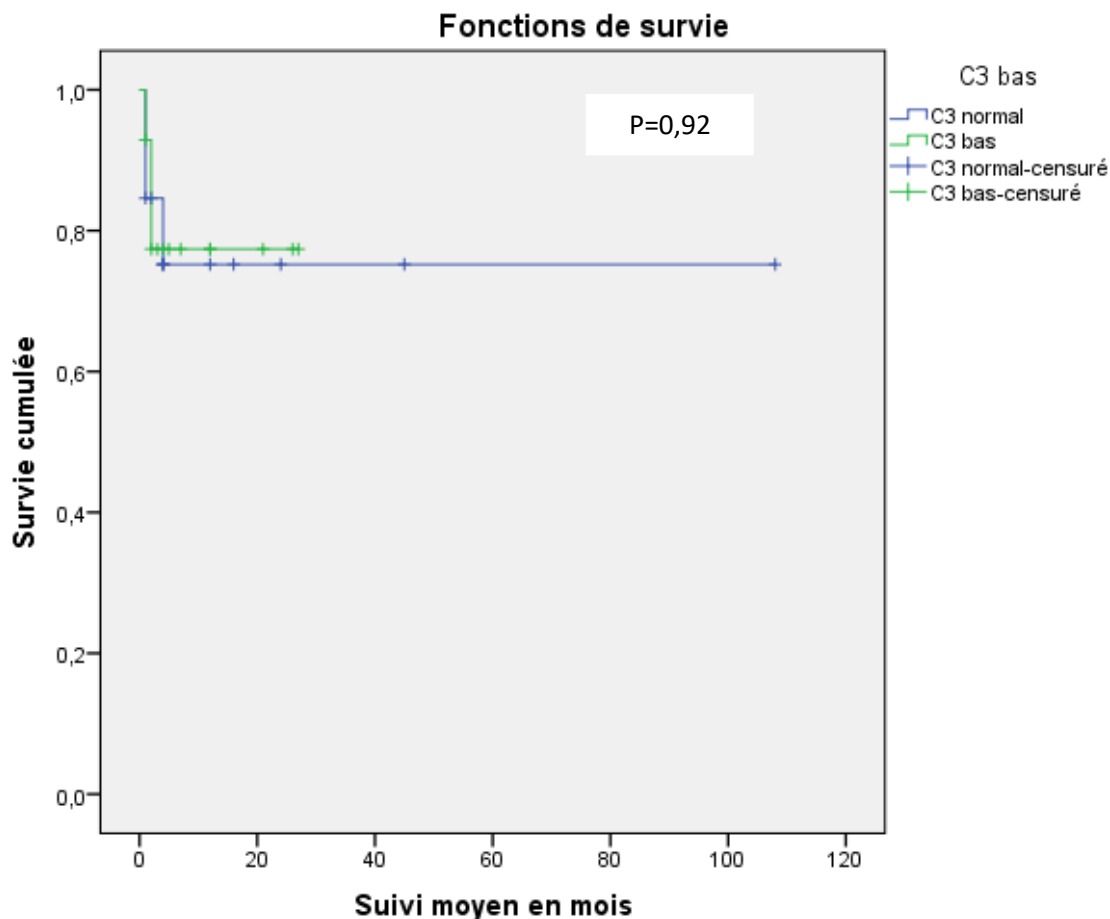


Fig.13 : Comparaison de survie entre les groupes à C3 bas et à C3 normal selon la courbe de Kaplan Meier

DISCUSSION

L'interaction entre polynucléaires neutrophiles et voie alterne du complément est connue depuis plus de 30 ans. Les neutrophiles activés par des particules solubles génèrent un anion superoxyde (O_2^-) et ensuite forment du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et d'autres radicaux oxygénés. Le peroxyde d'hydrogène entraîne une diminution de l'activité hémolytique de la voie alterne du complément ainsi que des taux de C3 et C5 mais non celui de C2. Cette baisse est en rapport avec l'activation de la voie alterne du complément[48].

Les neutrophiles peuvent aussi activer le complément via des protéases qu'ils libèrent [7,49,50].

Le cinquième composant du complément (C5) est composé de deux chaînes polypeptidiques reliées par des ponts disulfures. Il se dissocie sous l'action de la C5 convertase en deux fragments biologiquement actifs (C5a et C5b). Le peptide le plus petit (C5a) exerce une activité chimiotactique puissante sur les neutrophiles [51], qui libèrent après fusion des membranes lysosomales et plasmiques et assemblage transitoire des microtubules, des enzymes granulaires notamment la myéloperoxydase [52,53] ainsi que l'anion superoxyde (O_2^-) [54].

En 1970, Cochrane *et Al.* ont démontré le rôle de la déplétion du complément par le venin du cobra dans la diminution du taux de protéinurie dans les glomérulonéphrites aiguës toxiques [55].

L'interaction neutrophile/voie alterne du complément a été récemment confirmée dans la physiopathologie des vascularites à ANCA. C'était en 2007 où a été publié le premier modèle expérimental démontrant le rôle capital de la voie alterne du complément dans les vascularites à ANCA [56]. Dans ce modèle, le transfert d'IgG anti-myéloperoxydase (MPO) chez des souris a provoqué une glomérulonéphrite à croissants qui a pu être complètement bloquée chez des souris

décomplémentées. Les souris déficientes en C4 ont développé une glomérulonéphrite à croissants alors que celles déficientes en facteur B ou en C5 ne l'ont pas développée. Ceci démontre que seule la voie alterne du complément était incriminée dans la genèse de ces maladies chez les souris [56].

Par la suite, des études réalisées chez l'Homme ont confirmé l'implication de la voie alterne du complément chez les patients atteints d'une vascularite à ANCA. Ces patients présentaient des taux plus élevés de C3a, C5a, C5b-9 et Bb en comparaison avec des malades en rémission [57].

Ainsi, l'activation des PNN par les ANCA active-t-elle la voie alterne du complément générant les fragments C3a et C5a qui exercent un effet activateur et chimiotactique sur les PNN [56]. Le C5a, après sa liaison à son récepteur à la surface des PNN favorise l'activation de ces derniers par les ANCA [8] et entraîne une inflammation vasculaire [58] voire la lyse des cellules endothéliales [59]. Ceci déclenche une boucle d'amplification dans laquelle l'activation des neutrophiles active le complément, lequel recrute et prépare davantage de neutrophiles à l'activation par les ANCA et à l'activation ultérieure du complément [Fig.14] [60,61].

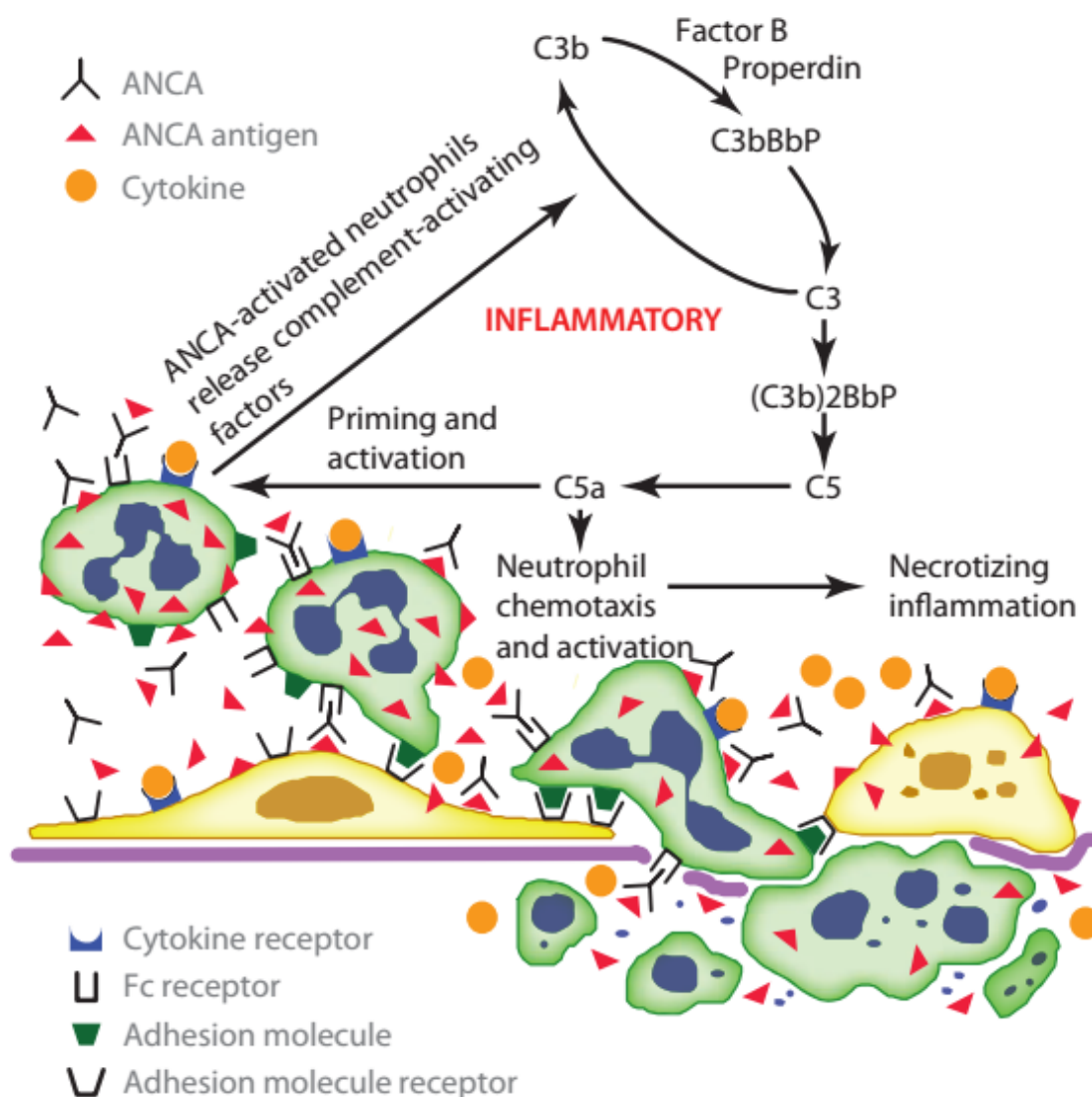


Fig. 14 : Schéma montrant la boucle d'amplification inflammatoire actionnée par les PNN et le C5a [x].

Devant le rôle capital que joue de la voie alterne du complément, essentiellement par le facteur C5, dans la physiopathologie des vascularites à ANCA, l'usage du blocage du récepteur du C5a (CCX168) est actuellement en cours d'essai thérapeutique chez des patients atteints de vascularite à ANCA [58, 62].

Notre étude appuie la théorie d'implication de la voie alterne du complément dans les vascularites rénales à ANCA. En effet, 14 patients parmi 27 (soit 51,9%)

présentaient un taux de C3 bas au diagnostic alors que le taux de C4 était normal chez tous les malades.

Trois travaux antérieurs visaient à rechercher une corrélation entre le taux de C3 et le devenir rénal et vital [4,5,63]. Le dosage des fractions C3 et C4 du complément y était réalisé par néphélométrie alors qu'il a été réalisé par technique turbidimétrique dans ce travail [4,5]. Par ailleurs, les valeurs de référence de notre laboratoire pour les taux de C3 et C4 ne correspondent pas exactement aux marges de ces études préalables.

Augusto *et al.* n'ont pas relevé de différence significative entre le groupe à C3 bas et à C3 normal concernant les données épidémiologiques et cliniques. Néanmoins, les études réalisées par Molad *et al.* et Manenti *et al.* sur des séries de 30 et 40 patients successivement ont relevé une corrélation négative entre l'âge et le taux de C3 [4,63]. Dans notre série, la répartition d'âge était comparable dans les deux groupes. Les données cliniques de nos patients étaient également similaires mis à part une légère prédominance de fièvre dans le groupe à C3 normal ($p=0,01$).

Concernant les données biologiques, la littérature rapporte une corrélation négative entre le taux initial de C3 et la créatininémie initiale. En effet, dans notre série, la créatininémie était plus élevée dans le groupe à C3 bas ($112,43 \pm 67,24$ versus $82,83 \pm 69,02$) mais cette différence n'est pas significative ($p=0,28$). Augusto *et al.* ont rapporté une protéinurie plus importante dans le groupe à C3 bas [5]. Dans notre série, on n'a pas noté de différence concernant la protéinurie. En revanche, la CRP avait tendance à être, comme dans la série d'Augusto [5], plus basse dans le groupe à C3 bas ($64,14 \pm 52,28$ versus $108,08 \pm 109,05$) ($p=0,19$). La baisse de la CRP est probablement secondaire à son interaction avec le facteur H

dans le but de bloquer la progression de la cascade du complément et de contribuer à l'élimination des cellules endommagées opsonisées et des particules [64].

Molad *et al.* ont noté une prédominance d'Ac Anti MPO dans le groupe à C3 bas [4]. Dans notre série, il y avait une prédominance comparable d'Ac Anti MPO dans les deux groupes. Les séries de Manenti et Augusto n'ont pas, non plus, retrouvé de différence concernant le type d'ANCA entre les deux groupes [5,63].

Les AAN étaient, dans notre série, plus fréquemment positifs dans le groupe à C3 normal à la différence des résultats de Molad. En revanche, ces anticorps n'étaient pas recherchés systématiquement chez tous nos malades [4].

Nos données histologiques appuient celles déjà retrouvées par Augusto et Al. chez qui les formes à croissants et mixtes étaient plus représentées dans le groupe à C3 bas [5]. En effet, on a noté une prédominance de patients à C3 normal dans les formes focales et de C3 bas dans les formes mixtes et à croissants. Cette différence n'était pas significative ($p=0,48$) probablement par la petite taille de notre échantillon et le grand nombre de formes scléreuses dans les deux groupes.

L'examen en immunofluorescence de biopsies rénales de vascularites nécrosantes à ANCA, a montré, dans la littérature le dépôt de C1q, C3c [65], C3d, facteur B et facteur P et de complexe d'attaque membranaire alors qu'il n'y avait pas de dépôt de C4d ni de lectine liant le mannose (MBL) [66]. Ces derniers ont pu, néanmoins, être observés en faible proportion sur une série de 187 malades ayant une vascularite à ANCA positifs [67] et même sur une série de 12 patients à ANCA négatifs [68]. On a noté un dépôt de C3 chez cinq patients de notre série dont quatre appartenaient au groupe à C3 bas. Aucun dépôt de C4 n'a été mentionné.

Une étude ayant inclu 74 patients chinois porteurs d'une vascularite systémique à ANCA avec atteinte rénale, a révélé que les malades à C3 bas,

présentaient plus de dépôts de complexes immuns sur leurs biopsies rénales, dominés par le dépôt d'IgM puis d'IgA. Le dépôt de complexes immuns était corrélé à une protéinurie et une hypocomplémentémie plus importantes ainsi qu'un pourcentage plus élevé de croissants glomérulaires sans corrélation pronostique [69]. Une étude réalisée plus tard par la même équipe et visant à rechercher les facteurs du complément au niveau des urines des patients présentant une vascularite rénale à ANCA, a conclu que les taux urinaires des facteurs Bb, C3a, C5a et C5b-9 étaient significativement plus élevés chez les patients en phase active de la maladie comparativement à ceux en rémission, et que la présence du facteur Bb aussi bien au niveau rénal qu'urinaire était corrélée à la sévérité de l'atteinte rénale [70]. Dans notre série, on a noté un seul dépôt d'IgA et d'IgM. On n'a pas recherché spécifiquement de dépôt de C5, facteur B, MBL ni de CAM.

Le dépôt de C3 sur les fragments de biopsies rénales est dit associé à une protéinurie plus importante et à un taux plus élevé de croissants glomérulaires avec un mauvais pronostic rénal [67,71,72]. L'analyse de ces paramètres selon la présence ou l'absence d'un dépôt de C3 chez nos malades n'a pas objectivé de différence mis à part un suivi qui semblait être plus court dans le groupe présentant des dépôts (7 vs 17 mois) ($p=0,51$).

Les modalités thérapeutiques de nos patients étaient comparables avec la littérature (corticothérapie intraveineuse relayée par voie orale + Cyclophosphamide).

Enfin, le taux de C3 est corrélé négativement au pronostic rénal et vital selon la littérature. En effet, notre étude évoque un devenir rénal plus péjoratif dans le groupe à C3 bas avec une évolution plus importante vers l'IRCT (64% Vs 38%) sans que cette différence ne soit significative ($p=0,47$). La comparaison de la survie est

délicate vu que la plupart de nos malades sont perdus de vue. Néanmoins, on peut constater que le pourcentage de patients perdus de vue est significativement plus important dans le groupe à C3 bas (78,6% Vs 38,46%). Ceci pourrait être lié à une mortalité plus importante dans ce groupe.

L'ensemble de ces données confirme l'implication de la voie alterne du complément dans les vascularites à ANCA. Notre étude a révélé des résultats proches de ceux de la littérature. Néanmoins, les différences n'étaient généralement pas significatives probablement à cause de la petite taille de notre série, le caractère rétrospectif de notre étude, l'arrivée tardive de nos malades vu que la plupart présentaient une forme scléreuse au niveau des glomérules et une fibrose interstitielle avancée, le manque de données évolutives sur la plupart des patients qui étaient souvent perdus de vue. La différence avec les travaux préalablement réalisés concernant les techniques de mesure des fragments C3 et C4 et avec les marges de référence des taux de ces fragments pourrait aussi jouer un rôle dans l'absence de significativité de nos résultats.

CONCLUSION

Les vascularites à ANCA constituent un groupe de vascularites des petites vaisseaux longtemps considérées comme pauci-immunes. De nombreuses études expérimentales et observationnelles récentes ont démontré l'implication potentielle et obligatoire de la voie alterne du complément, gouvernée par le facteur C5, dans la physiopathologie de ces vascularites et dans le conditionnement du pronostic rénal et vital.

Notre étude avait comme objectif d'évaluer le degré d'implication du système du complément dans les vascularites rénales à ANCA de nos patients et de comparer les différentes données clinico-biologiques, histologiques et pronostiques entre le groupe à C3 bas et celui à C3 normal.

Nos résultats étaient grossièrement proches de ceux de la littérature. Les patients à C3 bas présentaient des créatininémies plus élevées à l'admission, une CRP plus basse, un taux élevé de formes à croissants et mixtes selon la classification de Berden et un devenir rénal plus péjoratif et probablement une survie moindre. Les différences étaient certes non significatives, mais notre étude, comme préalablement signalé, est fortement limitée par la petite taille de sa population, son caractère rétrospectif, l'arrivée tardive des malades dans notre structure souvent au stade de sclérose glomérulaire et de fibrose interstitielle, et enfin par le manque de données évolutives sur la plupart des patients qui étaient souvent perdus de vue.

REFERENCES

- [1]. Guilpain P, Chanseaud Y, Tamby MC, Mahr A, Servettaz A, Guillevin L et al. Pathogénie des vascularites systémiques primitives (I) : vascularites ANCA-positives. La Presse Médicale. 2005 Août ; 34(14):1013-22.
- [2]. Vanhille P, Vrigneaud L, Quéméneu T. Vascularites rénales associées aux ANCA. La Presse Médicale. 2012 Mars ; 41(3)247-53.
- [3]. Mouthon L, Millet A, Régent A, Pederzoli-Ribeil M, Witko-Sarsat V. Physiopathologie des vascularites ANCA-positives. Presse Med. 2012; 41: 996-1003.
- [4]. Molada Y, Tovarb A, Ofer-Shiber S. Association of Low Serum Complement C3 with Reduced Patient and Renal Survival in Antimyeloperoxidase-Associated Small-Vessel Vasculitis. Nephron Clin Pract 2014;126:67-74.
- [5]. Augusto JF, Langa V, Demiselle J, Lavigne C, Brilland B, Duveau A et al. Low Serum Complement C3 Levels at Diagnosis of Renal ANCA-Associated Vasculitis Is Associated with Poor Prognosis. 2016 Jul; 11(7): e0158871.
- [6]. Xiao H, Dairaghi DJ, Powers JP, Ertl LS, Baumgart T, Wang Y et al. C5a Receptor (CD88) Blockade Protects against MPO-ANCA GN. J Am Soc Nephrol. 2014 Feb;25(2):225-31.
- [7]. Frémeaux-Bacchia V, Ngoa S, Bordereau P, Poulain N, Roncelina S, Blouina J et al. Exploration du complément : actualités 2012. 2012 Juin-Août ; 2012(444):31-37.
- [8]. Huugen D, van Esch A, Xiao H, Peutz-Kootstra CJ, Buurman WA, Tervaert JW et al. Inhibition of complement factor C5 protects against anti-myeloperoxidase antibody-mediated glomerulonephritis in mice. Kidney Int. 2007 Apr;71(7):646-54.

- [9]. Noël LH. Rein et vascularites. La Revue de Médecine Interne. 1994 ;15(6) :399–405.
- [10]. Fumeaux D, De Seigneux S, Martin PY, Chizzolini C. Atteintes rénales des vasculites associées aux ANCA. Rev Med Suisse. 2014 ; 10 :493–497.
- [11]. Groh M, Le Pendu C, Mahr A. Classification des vascularites. Revue du rhumatisme monographies. 2017 juin ;84(3):207–14.
- [12]. Kronbichler A, Jayne DRW. Estimating the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated renal vasculitis and the role of histologic chronicity in predicting renal outcomes. Nephrol Dial Transplant. 2019 Jan 14.
- [13]. Berti A, Cornec-Le Gall E, Cornec D, Casal Moura M, Matteson EL, Crowson CS et al. Incidence, prevalence, mortality and chronic renal damage of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in a 20-year population-based cohort. Nephrol Dial Transplant. 2018 Aug 8.
- [14]. Guillevin L. Vascularites associées aux anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles : nouveaux traitements. Réanimation. 2014;23(6):659–65.
- [15]. Witko-Sarsat V, Roccabianca A, Mouthon L. Le polynucléaire neutrophile dans les vascularites associées aux ANCA. Revue Francophone des Laboratoires. 2014 Avr ;2014 (462) :47–58.
- [16]. Berden A, Göçeroglu A, Jayne D, Luqmani R, Rasmussen N, Bruijn JA et al. Diagnosis and management of ANCA associated vasculitis. BMJ. 2012 Jan 16;344:e26.
- [17]. Puéchal X. Vascularites associées aux anticorps anticytoplasme des polynucléaires. Revue du rhumatisme. 2007 Oct;74(9):824–32.

- [18]. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2010 Oct;21(10):1628–36.
- [19]. Sethi S, D'Agati VD, Nast CC, Fogo AB, De Vriese AS, Markowitz GS et al. A proposal for standardized grading of chronic changes in native kidney biopsy specimens. *Kidney Int*. 2017 Apr;91(4):787–789.
- [20]. Falk RJ, Terrell RS, Charles LA, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990 Jun;87(11):4115–9.
- [21]. van Paassen P, Tervaert JW, Heeringa P. Mechanisms of vasculitis: how pauci-immune is ANCA-associated renal vasculitis?. *Nephron Exp Nephrol*. 2007;105(1):e10–6.
- [22]. Muller Kobold AC, van Wijk RT, Franssen CF, Molema G, Kallenberg CG, Tervaert JW. In vitro up-regulation of E-selectin and induction of interleukin-6 in endothelial cells by autoantibodies in Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Clin Exp Rheumatol*. 1999 Jul-Aug;17(4):433–40.
- [23]. Tervaert JW. Proteinase 3: A cofactor for the binding of antineutrophil cytoplasm antibodies (ANCA) to endothelial cells?. *Kidney Int*. 2000 May;57(5):2171–2.
- [24]. Wilde B, van Paassen P, Witzke O, Tervaert JWC. New pathophysiological insights and treatment of ANCA-associated vasculitis. *Kidney Int*. 2011 Mar;79(6):599–612.
- [25]. van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, Wiik A, Permin H, van Es LA et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis

and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet*. 1985 Feb 23;1(8426):425–9.

- [26]. Jennette JC, Xiao H, Falk R, Gasim AM. Experimental models of vasculitis and glomerulonephritis induced by antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Contrib Nephrol*. 2011;169:211–20.
- [27]. Guilpain P, Guillevin L, Mouthon L. Vascularites ANCA-positives : données physiopathologiques récentes. *La Presse Médicale*. 2007 Mai;36(5):854–9.
- [28]. Schlieben DJ, Korbet SM, Kimura RE, Schwartz MM, Lewis EJ. Pulmonary–renal syndrome in a newborn with placental transmission of ANCA. *Am J Kidney Dis*. 2005 Apr;45(4):758–61.
- [29]. Witko–Sarsat V, Reuter N, Mouthon L. Interaction of proteinase 3 with its associated partners: implications in the pathogenesis of Wegener's granulomatosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010 Jan;22(1):1–7.
- [30]. Kain R, Exner M, Brandes R, Ziehermayr R, Cunningham D, Alderson CA et al. Molecular mimicry in pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis. *Nat Med*. 2008 Oct;14(10):1088–96.
- [31]. Kain R, Matsui K, Exner M, Binder S, Schaffner G, Sommer EM et al. A novel class of autoantigens of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in necrotizing and crescentic glomerulonephritis: the lysosomal membrane glycoprotein h-lamp–2 in neutrophil granulocytes and a related membrane protein in glomerular endothelial cells. *J Exp Med*. 1995 Feb 1;181(2):585–97.
- [32]. Furuta S, Jayne DR. Antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: recent developments. *Kidney Int*. 2013 Aug;84(2):244–9.

- [33]. Schreiber A, Kettritz R. The neutrophil in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis. *J Leukoc Biol.* 2013 Oct;94(4):623–31.
- [34]. Beauvillain C, Jeannin P, Delneste Y, Renier G, Subra JF, Chevaillier A. Autoanticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) et vascularites : diagnostic et physiopathologie. *Biologie médicale.* 2012 Juin;7(2).
- [35]. Weidner S, Neupert W, Goppelt-Struebe M, Rupperecht HD. Antineutrophil cytoplasmic antibodies induce human monocytes to produce oxygen radicals in vitro. *Arthritis Rheum.* 2001 Jul;44(7):1698–706.
- [36]. Hattar K, Bickenbach A, Csernok E, Rosseau S, Grandel U, Seeger W et al. Wegener's granulomatosis: antiproteinase 3 antibodies induce monocyte cytokine and prostanoid release–role of autocrine cell activation. *J Leukoc Biol.* 2002 Jun;71(6):996–1004.
- [37]. Abdulahad WH, Lamprecht P, Kallenberg CG. T-helper cells as new players in ANCA-associated vasculitides. *Arthritis Res Ther.* 2011 Aug 23;13(4):236.
- [38]. Jagiello P, Gencik M, Arning L, Wieczorek S, Kunstmann E, Csernok E et al. New genomic region for Wegener's granulomatosis as revealed by an extended association screen with 202 apoptosis-related genes. *Hum Genet.* 2004 Apr;114(5):468–77.
- [39]. Gómez-Puerta JA, Bosch X. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody pathogenesis in small-vessel vasculitis: an update. *Am J Pathol.* 2009 Nov;175(5):1790–8.
- [40]. Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, Manson WL, de Jong PE, Kallenberg CG. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and

- higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med.* 1994 Jan 1;120(1):12–7.
- [41]. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM.* 1994 Nov;87(11):671–8.
- [42]. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis.* 2009 Dec;68(12):1827–32.
- [43]. Suppiah R, Mukhtyar C, Flossmann O, Alberici F, Baslund B, Batra R et al. A cross-sectional study of the Birmingham Vasculitis Activity Score version 3 in systemic vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2011 May;50(5):899–905.
- [44]. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Le Toumelin P et al. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore).* 2011 Jan;90(1):19–27.
- [45]. Jennette JC, Nachman PH. ANCA Glomerulonephritis and Vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Oct 6;12(10):1680–1691.
- [46]. Sinico RA, Di Toma L, Radice A. Renal involvement in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody associated vasculitis. *Autoimmun Rev.* 2013 Feb;12(4):477–82.
- [47]. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999 Mar 16;130(6):461–70.

- [48]. Shingu M, Nonaka S, Nishimukai H, Nobunaga M, Kitamura H, Tomo-Oka K. Activation of complement in normal serum by hydrogen peroxide and hydrogen peroxide-related oxygen radicals produced by activated neutrophils. Clin Exp Immunol. 1992 Oct;90(1):72–8.
- [49]. Johnson U, Ohlsson K, Olsson I. Effects of granulocyte neutral proteases on complement components. Scand J Immunol. 1976;5(4):421–6.
- [50]. Venge P, Olsson I. Cationic proteins of human granulocytes. VI. Effects on the complement system and mediation of chemotactic activity. J Immunol. 1975 Dec;115(6):1505–8.
- [51]. Snyderman R, Gewurz H, Mergenhagen SE. Interactions of the complement system with endotoxic lipopolysaccharide. Generation of a factor chemotactic for polymorphonuclear leukocytes. J Exp Med. 1968 Aug 1;128(2):259–75.
- [52]. Goldstein I, Hoffstein S, Gallin J, Weissmann G. Mechanisms of Lysosomal Enzyme Release from Human Leukocytes: Microtubule Assembly and Membrane Fusion Induced by a Component of Complement. Proc Natl Acad Sci U S A. 1973 Oct; 70(10): 2916–2920.
- [53]. Vogt W. Complement activation by myeloperoxidase products released from stimulated human polymorphonuclear leukocytes. Immunobiology. 1996 Aug;195(3):334–46.
- [54]. Simchowitz L, Atkinson JP, Spilberg I. Stimulus-specific deactivation of chemotactic factor-induced cyclic AMP response and superoxide generation by human neutrophils. J Clin Invest. 1980 Oct;66(4):736–47.

- [55]. Cochrane CG, Müller-Eberhard HJ, Aikin BS. Depletion of plasma complement in vivo by a protein of cobra venom: its effect on various immunologic reactions. *J Immunol.* 1970 Jul;105(1):55–69.
- [56]. Xiao H, Schreiber A, Heeringa P, Falk RJ, Jennette JC. Alternative Complement Pathway in the Pathogenesis of Disease Mediated by Anti-Neutrophil Cytoplasmic Autoantibodies. *Am J Pathol.* 2007 Jan; 170(1): 52–64.
- [57]. Gou SJ, Yuan J, Chen M, Yu F, Zhao MH. Circulating complement activation in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Kidney Int.* 2013 Jan;83(1):129–37.
- [58]. Mathern DR, Heeger PS. Molecules Great and Small: The Complement System. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015 Sep 4;10(9):1636–50.
- [59]. Kallenberg CG, Brouwer E, Weening JJ, Tervaert JW. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies: current diagnostic and pathophysiological potential. *Kidney Int.* 1994 Jul;46(1):1–15.
- [60]. Jennette JC, Falk RJ, Hu P, Xiao H. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small-vessel vasculitis. *Annu Rev Pathol.* 2013 Jan 24;8:139–60.
- [61]. Camous L, Roumenina L, Bigot S, Brachemi S, Frémeaux-Bacchi V, Lesavre P et al. Complement alternative pathway acts as a positive feedback amplification of neutrophil activation. *Blood.* 2011 Jan 27;117(4):1340–9.
- [62]. C O S Savage. Pathogenesis of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA)-associated vasculitis. *Clin Exp Immunol.* 2011 May; 164(Suppl 1): 23–26.

- [63]. Manenti L, Vaglio A, Gnappi E, Maggiore U, Allegri L, Allinovi M et al. Association of Serum C3 Concentration and Histologic Signs of Thrombotic Microangiopathy with Outcomes among Patients with ANCA-Associated Renal Vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Dec 7;10(12):2143–51.
- [64]. Mihlan M, Stippa S, Józsi M, Zipfel PF. Monomeric CRP contributes to complement control in fluid phase and on cellular surfaces and increases phagocytosis by recruiting factor H. *Cell Death Differ*. 2009 Dec;16(12):1630–40.
- [65]. Chen M, Xing GQ, Yu F, Liu G, Zhao MH. Complement deposition in renal histopathology of patients with ANCA-associated pauci-immune glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Apr;24(4):1247–52.
- [66]. Xing GQ, Chen M, Liu G, Heeringa P, Zhang JJ, Zheng X et al. Complement activation is involved in renal damage in human antineutrophil cytoplasmic autoantibody associated pauci-immune vasculitis. *J Clin Immunol*. 2009 May;29(3):282–91.
- [67]. Hilhorst M, van Paassen P, van Rie H, Bijns N, Heerings–Rewinkel P, van Breda Vriesman P et al. Complement in ANCA-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Aug1;32(8):1302–1313.
- [68]. Xing GQ, Chen M, Liu G, Zheng X, E J, Zhao MH. Differential deposition of C4d and MBL in glomeruli of patients with ANCA-negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *J Clin Immunol*. 2010 Jan;30(1):144–56.
- [69]. Yu F, Chen M, Wang SX, Zou WZ, Zhao MH, Wang HY. Clinical and pathological characteristics and outcomes of Chinese patients with primary anti-neutrophil cytoplasmic antibodies-associated systemic vasculitis with

immune complex deposition in kidney. *Nephrology* (Carlton). 2007 Feb;12(1):74–80.

- [70]. Gou SJ, Yuan J, Wang C, Zhao MH, Chen M. Alternative complement pathway activation products in urine and kidneys of patients with ANCA-associated GN. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Nov;8(11):1884–91.
- [71]. Haas M, Eustace JA. Immune complex deposits in ANCA-associated crescentic glomerulonephritis: a study of 126 cases. *Kidney Int*. 2004 Jun;65(6):2145–52.
- [72]. Neumann I, Regele H, Kain R, Birck R, Meisl FT. Glomerular immune deposits are associated with increased proteinuria in patients with ANCA-associated crescentic nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Mar;18(3):524–31.