

Rôle Du Complément Dans Les Vascularites Rénales A Anca, Expérience D'un Service De Néphrologie Marocain

Rim Mejbar¹, Chaimae Soltani¹, Basmat Amal Chouhani^{1,2}, Nadia Kabbali^{1,2},
Tarik Sqalli Houssaini^{1,2}

¹Service de Néphrologie CHU Hassan II, Fès

²Equipe de Recherche R.E.I.N, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah, Fès

Corresponding Author: Rim Mejbar

Resume

Introduction : Le rôle du système dans la physiopathologie des vascularites à ANCA 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 rôle 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 porteurs d'une vascularite rénale à ANCA menée entre Janvier 2009 et Décembre 2018. Les patients n'ayant pas eu de dosage du C3 avant l'initiation du traitement ont été exclus. Deux groupes de patients ont été définis selon le taux de (C3<0,9 ou ≥0,9 g/l). Nous avons colligé puis comparé les données anthropométriques, clinico-biologiques, histologiques et évolutives. L'analyse statistique était réalisée par le logiciel SPSS.

Resultats : Nous avons colligé 27 patients dont 14 avaient un C3 bas. Le taux de C4 était normal chez tous les patients. 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 le score FFS. Le scores BVAS semblait par contre plus élevé dans le groupe à C3 bas (p=0,06). Dans le groupe à C3 bas, comme dans la littérature, la créatinine initiale semblait plus élevée (DFG à 8,93±15,5 versus 20,58±26,35ml/min) (p=0,17) et la CRP plus basse (64,14±52,28 vs 108,08±109,05mg/l (p=0,19). Les AAN étaient positifs chez 3 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=0,19). Le devenir rénal semblait plus péjoratif dans le groupe à C3 bas avec une évolution plus importante vers l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) (p=0,47). 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, quoique partiellement, le rôle 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 possiblement une faible survie.

Mots-clés : Vascularites rénales, ANCA, voie alterne du complément, Pronostic

Abstract

Background: The role of the complement system in the pathophysiology of ANCA vasculitis long been misunderstood until recent years when it became a therapeutic target (anti-C5a antibody) and a prognostic factor (negative correlation between C3 level and renal and vital prognosis). Our goal is to evaluate the involvement of complement system in ANCA associated renal vasculitis, and its correlation to clinico-biological, histological and prognostic data.

Methods: This is a retrospective study including patients with ANCA renal vasculitis conducted between January 2009 and December 2018. Patients who did not have a C3 test prior to initiation of treatment were excluded. Two groups of patients were defined according to the rate of (C3<0.9 or ≥0.9g/l). We have collected and compared anthropometric, clinico-biological, histological and evolutionary data. Statistical analysis was performed using the SPSS software.

Results: We collected 27 patients, 14 of whom had a low C3. C4 levels were normal in all patients. There was no difference between the normal C3 (13 patients) and low C3 (14 patients) groups for anthropometric parameters, comorbidities, ANCA type and FFS score. The BVAS scores appeared to be higher in the low C3 group (p = 0.06). In the low C3 group, as in the literature, initial creatinine appeared to be higher (GFR at 8.93 ± 15.5 versus 20.58 ± 26.35ml / min) (p = 0.17) and CRP lower (64.14 ± 52.28 vs 108.08 ± 109.05mg / l (p = 0.19). Antinuclear antibodies were positive in three normal C3 patients and negative in the others (p = 0.04).

Histological data indicated a predominance of low C3 in both the mixed and increasing forms ($p = 0.48$), and a predominance of C3 deposition in low C3 patients ($p = 0.19$). Renal outcome appeared more pejorative in the low C3 group with greater progression to IRCT ($p = 0.47$). Patients with low C3 probably had poor survival because they were lost to follow-up for an average of eight months versus 18 months for the other group ($p = 0.22$).

Conclusion: *This work supports, albeit partially, the involvement of the alternative complement pathway in renal vasculitis at ANCA. Consumption of C3 appears to be associated with lower initial clearance, a poorer renal prognosis and possibly poor survival.*

Key words: *renal vasculitis, ANCA, alternative complement pathway, Prognosis*

Date of Submission: 18-04-2019

Date of acceptance: 04-05-2019

I. Introduction

Les vascularites des petits vaisseaux constituent un groupe de maladies caractérisées par une inflammation systémique de la paroi des vaisseaux intéressant les petites artères, artérioles, capillaires et veinules. On y distingue deux types : Les vascularites associées au dépôt de complexes immuns, notamment la cryoglobulinémie et le purpura rhumatoïde, et celles dites pauci-immunes et caractérisées par la détection non systématique des anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) [1]. Les vascularites à ANCA sont dites pauci-immunes, et comprennent trois types: la polyangéite microscopique (PAM) 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].

Le rôle 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 ont souligné l'intérêt thérapeutique du blocage du récepteur du C5a [6-8].

L'objectif de ce travail est d'évaluer le rôle 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.

II. Matériel Et Methodes

1. Recueil des données

C'est une étude rétrospective incluant les patients suivis dans le service de néphrologie adulte du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès (Maroc) pour prise en charge d'une vascularite rénale à ANCA entre Janvier 2009 et Décembre 2018. Nous avons inclus tous les patients suivis pour vascularite rénale pauci-immune dont 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.

Nous avons colligé les données anthropométriques (âge, sexe, origine), les antécédents (hypertension artérielle, diabète...), les signes en faveur d'une atteinte rénale notamment des œdèmes, oligurie ou hématurie, et 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). L'activité de la maladie était appréciée par la 3^{ème} version du score BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) [9]. 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 la formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) [10], les taux des fractions C3 et C4 du complément mesurées par technique turbidimétrique, le dosage de la CRP et de la protéinurie de 24 heures, la présence ou pas d'hématurie, le type d'ANCA (anti MPO ou anti PR3). La gravité de la maladie a été estimée par le score FFS (Five Factor Score) qui comporte cinq facteurs dont quatre de mauvais pronostic (âge >65 ans, atteinte cardiaque, atteinte digestive, insuffisance rénale avec un pic stable de créatinine ≥ 150 $\mu\text{mol/l}$) et un facteur protecteur au cours de la GPA ou la GEPA (atteinte otorhinolaryngée). 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 s'attribue un point [11].

Concernant les données histologiques, les atteintes glomérulaires étaient évaluées par la classification de Berden (2010) identifiant 4 catégories : forme focale : Plus de 50 % des glomérules sont normaux, à

croissants : plus de 50 % des glomérules présentent des croissants, mixte : moins de 50 % des glomérules sont normaux, moins de 50 % présentent des croissants et moins de 50 % sont scléreux, et scléreuse : plus de 50 % des glomérules présentent une sclérose globale [12]. Les lésions tubulo-interstitielles indiquaient 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 artériosclérose. 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). Le devenir rénal était subdivisé en trois modalités évolutives : fonction rénale normale ($DFG \geq 60 \text{ml/min}$), évolution en IRC ($30 \leq DFG \leq 59 \text{ml/min}$) ou en IRCT ($DFG < 15 \text{ml/min}$). La survie était estimée par la durée du suivi jusqu'au décès ou la date de la dernière consultation.

2. Analyse statistique

L'analyse statistique a été effectuée en utilisant le logiciel SPSS (version 20). Nous avons scindé nos patients en deux groupes selon le taux de C3. A été considéré bas un taux de $C3 < 0,9 \text{ g/l}$ ou normal si $C3 \geq 0,9 \text{ g/l}$. Le seuil de $0,9 \text{ g/l}$ correspond à la limite inférieure de normalité de C3 dans le laboratoire central d'analyses médicales du CHU Hassan II de Fès où ont été réalisés tous les dosages.

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 $\geq 0,9 \text{ g/l}$). Cette comparaison était faite à l'aide des tests de χ^2 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 décrire la survie globale. La comparaison des survies des deux groupes a été réalisée moyennant le test log-rank.

III. Résultats

1. Etude descriptive

Nous avons colligé 27 patients avec un sexe ratio de 0,42. L'âge moyen était de $52,9 \pm 14,1$ ans avec des extrêmes allant de 26 à 80 ans. Les antécédents étaient dominés par l'HTA chez 10 patients (37%), une tuberculose pleurale ou pulmonaire chez six patients (22,2%), et un rhumatisme articulaire et une hypothyroïdie chez deux patients. Les atteintes rénales, pulmonaires, articulaires puis digestives étaient les plus fréquemment retrouvées. Tous nos patients présentaient une atteinte rénale. La moyenne de la créatininémie était de $98,77 \pm 68,369 \text{mg/l}$ avec une clairance moyenne estimée à $14,31 \pm 21,58 \text{ ml/min/1,73m}^2$ selon MDRD. Quinze patients (55,5%) ont eu un recours initial à l'hémodialyse. Le score BVAS moyen était de $19,48 \pm 4,0$. Le score FFS moyen était de $1,59 \pm 0,84$. Les ANCA étaient plus fréquemment de type anti-MPO. Les valeurs moyennes de C3 et C4 étaient de $0,92 \pm 0,32 \text{ g/l}$ et $0,28 \pm 0,1 \text{ g/l}$ respectivement. Le C3 était bas chez 14 patients (51,9%). La biopsie rénale a été réalisée chez 22 patients (81,5%). Dix-neuf patients (70,4%) ont reçu des bolus de Méthylprednisolone sur trois jours suivis d'une corticothérapie orale puis ont été mis sous Cyclophosphamide adapté à leurs fonctions rénales. Deux patients n'ont pas reçu de Cyclophosphamide pour décès dans un cas et des signes de chronicité avérés sur la biopsie rénale dans l'autre cas. Six patients n'ont reçu aucun traitement pour les raisons suivantes : décès, perte de vue ou des signes de chronicité sur la biopsie rénale avec absence d'atteinte d'organe cible justifiant l'administration d'un traitement immunosuppresseur. Aucun patient n'a reçu de traitement d'entretien (perdus de vue ou IRCT sans autre signe d'activité). Le suivi moyen était de $13,74 \pm 21,87$ mois [1-108 mois]. 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. Les caractéristiques de nos patients sont résumées sur le tableau I.

Tableau I : Données clinico-biologiques initiales globales

Données clinico-biologiques	valeurs
Âge (ans)	$52,9 \pm 14,1$ [26-80]
Sexe ratio (H/F) (%)	9/18 (33,3%/66,4%)
HTA, n(%)	10 (37%)
Atteinte rénale, n(%)	27 (100%)
Oligo-anurie, n(%)	9 (33,3%)
Recours initial à l'hémodialyse, n(%)	15 (55,6%)
Atteinte pulmonaire, n(%)	15 (55,6%)
Hémorragie alvéolaire, n(%)	12 (44,4%)
Atteinte articulaire, n(%)	12 (44,4%)
Atteinte digestive, n(%)	11 (40,7%)
Atteinte cardiaque, n(%)	0
Atteinte ORL, n(%)	7 (26%)
Atteinte cutanée, n(%)	1 (3,7%)
Score BVAS	$19,48 \pm 4,01$
Score FFS	$1,59 \pm 0,84$

ANCA anti MPO/anti PR3, n(%)	21/6 (77,8%/22,2%)
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]
Corticothérapie+ Cyclophosphamide	19 (70,4%)
Corticothérapie seule	2 (7,4%)
Suivi moyen (mois)	13±21,85
Dernière créatinine (mg/l)	52,85±32,04
Evolution : FR normale/IRC/IRCT, n(%)	3,5,14 (11,1%/18,6%,51,9%)

2. Etude analytique

Afin d'évaluer le rôle de la voie alterne du complément dans les vascularites rénales à ANCA, nous avons subdivisé nos patients en 2 groupes selon le taux de C3. Le groupe à C3 bas (<0,9) comptait 14 patients et le groupe à C3 normal (C3 ≥ 0,9g/l) en comptait 13. Nous avons comparé les différentes données anthropométriques, cliniques, biologiques, immunologiques, histologiques et évolutives chez les deux populations (Tableaux II-III).

Tableau II : Comparaison clinico-biologique en fonction du taux de C3.

Paramètres	C3 bas (14)	C3 normal (13)	p
Anthropométrie et antécédents			
Age (ans)	56,36±15,5	49,23±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%)	
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

Tableau III : Comparaison histologique et pronostique en fonction du taux de C3.

Biopsie rénale			
Nombre de patients biopsiés, %	12 (85,7%)	10 (76,9%)	
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 (mois)	8,93±9,32	18,92±29,77	0,24

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 patients.

Concernant les données histologiques, il semble que le groupe à C3 normal présente plus de formes focales, tandis que le 2^{ème} groupe a plus tendance à présenter les autres formes ($p=0,48$) [Figure.1]. Par ailleurs, il paraît que ce 2^{ème} 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 ($p=0,19$).

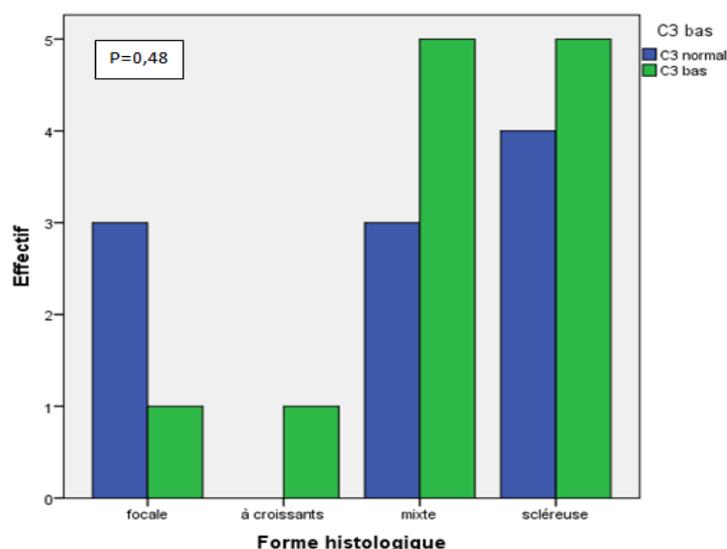


Figure.1 : Diagramme représentant les différents types d'atteintes glomérulaires en fonction du taux de C3 selon la classification de Berden.

Le devenir rénal semble plus péjoratif dans le groupe à C3 bas, 11 patients de ce groupe ont développé une IRC contre huit patients dans le groupe à C3 normal.

La comparaison de la survie est délicate vu que la plupart de nos patients sont perdus de vue [Figure.2]. 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.

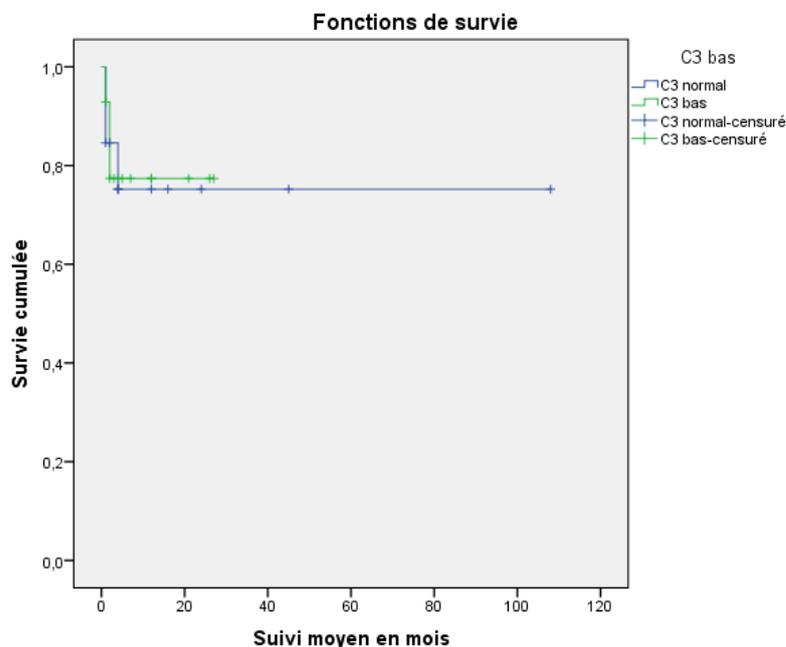


Figure.2 : Comparaison de survie entre les groupes à C3 bas et à C3 normal selon la courbe de Kaplan Meier

IV. Discussion

Le ‘priming’ des PNN, favorisé par des cytokines inflammatoires et des composés d’origine bactérienne, conduit à l’accumulation des PNN sur le site inflammatoire, leur liaison aux cellules endothéliales, à l’expression à leurs membranes des auto-antigènes (MPO/PR3) qui seront reconnus par les ANCA et enfin à leur dégranulation entraînant la libération de l’anion superoxyde et les protéines lytiques granulaires [13] au contact de l’endothélium entraînant ainsi des dommages vasculaires [14].

L’interaction entre polynucléaires neutrophiles et voie alterne du complément est connue depuis plus de 30 ans. En effet, les radicaux oxygénés et les protéases libérés par les neutrophiles activés activent la voie alterne du complément via le facteur C5 [7,13,15]. Le peptide C5a obtenu après clivage du facteur C5 par la C5 convertase, exerce une activité chimiotactique puissante sur les neutrophiles, qui libèrent des enzymes granulaires notamment la myéloperoxydase [16] ainsi que l’anion superoxyde (O_2^-) [17]. Cette interaction neutrophile/voie alterne du complément a été récemment confirmée dans la physiopathologie des vascularites à ANCA. 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 [18]. Il a été démontré que les patients ayant une vascularite à ANCA présentent des taux plus élevés de C3a, C5a, C5b-9 et Bb en comparaison avec des patients en rémission [19].

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 [20] voire la lyse des cellules endothéliales [21]. 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 [22]. L’usage du blocage du récepteur du C5a (CCX168) est actuellement en cours d’essai thérapeutique chez des patients atteints de vascularite à ANCA [20,23].

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 patients.

Trois travaux antérieurs visaient à rechercher une corrélation entre le taux de C3 et le devenir rénal et vital [4,5,24]. Le dosage des fractions C3 et C4 du complément y était réalisé par néphélométrie alors qu’il a été

réalisé par technique turbidimétrique dans notre 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. Molad et Manenti ont relevé une corrélation négative entre l'âge et le taux de C3 [4,24]. 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 ($p=0,01$) et un score BVAS plus bas dans le groupe à C3 bas ($p=0,06$). Ces différences n'ont pas été rapportées dans les travaux similaires.

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 [25]. 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 AAN étaient, dans ce travail, 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 patients [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 complexes immuns essentiellement IgM et IgA [26], et de facteurs du complément C1q, C3c, C3d, facteur B et facteur P et de complexe d'attaque membranaire (CAM) alors qu'il n'y avait pas de dépôt de C4d ni de lectine liant le mannose (MBL) [27]. Ces derniers ont pu, néanmoins, être observés en faible proportion dans quelques études [28,29]. On a noté un dépôt de C3 chez cinq patients de notre série dont quatre appartenait au groupe à C3 bas et un seul dépôt d'IgA et d'IgM. Aucun dépôt de C4 n'a été mentionné. On n'a pas recherché spécifiquement de dépôt de C5, facteur B, MBL ni de CAM.

La recherche des 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 [30]. 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 [29,31,32]. L'analyse de ces paramètres selon la présence ou l'absence d'un dépôt de C3 chez nos patients 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).

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 patients 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%).

Cette étude est limitée par la petite taille de sa série et son caractère rétrospectif. L'arrivée tardive de nos patients et le manque de données évolutives sur la plupart d'eux pourraient jouer un rôle dans l'absence de significativité de quelque résultats.

V. Conclusion

Notre étude corrobore les résultats de la littérature concernant le rôle de la voie alterne du complément dans les vascularites rénales à ANCA (consommation sanguine de la fraction C3 et son dépôt au niveau des biopsies rénales). La consommation du C3 serait associée à une atteinte rénale plus sévère et une évolution plus importante vers la chronicité. Notre étude reste néanmoins, limitée par son caractère rétrospectif et le nombre réduit de patients.

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]. Groh M, Le Pendu C, Mahr A. Classification des vascularites. Revue du rhumatisme monographies. 2017 juin ;84(3):207-14.

- [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, Langs 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, Poulaina 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]. 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.
- [10]. 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.
- [11]. 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.
- [12]. 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.
- [13]. Schreiber A, Ketriz R. The neutrophil in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis. *J Leukoc Biol.* 2013 Oct;94(4):623-31.
- [14]. 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.
- [15]. 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.
- [16]. Vogt W. Complement activation by myeloperoxidase products released from stimulated human polymorphonuclear leukocytes. *Immunobiology.* 1996 Aug;195(3):334-46.
- [17]. 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.
- [18]. 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.
- [19]. 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.
- [20]. Mathern DR, Heeger PS. Molecules Great and Small: The Complement System. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015 Sep 4;10(9):1636-50.
- [21]. 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.
- [22]. 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.
- [23]. C O S Savage. Pathogenesis of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA)-associated vasculitis. *Clin Exp Immunol.* 2011 May; 164(Suppl 1): 23–26.
- [24]. 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.
- [25]. 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.
- [26]. 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.
- [27]. 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.
- [28]. 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.
- [29]. Hilhorst M, van Paassen P, van Rie H, Bijmens N, Heerings-Rewinkel P, van Breda Vriesman P et al. Complement in ANCA-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2017 Aug 1;32(8):1302-1313.
- [30]. 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.
- [31]. 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.
- [32]. 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.

Rim Mejbar. " Role Du Complement Dans Les Vascularites Renales A Anca, Experience D'un Service De Nephrologie Marocain." *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*, vol. 18, no. 04, 2019, pp 70-77.