

# Complément et rein

Dr MATTHIEU HALFON<sup>a</sup>, Pr MANUEL PASCUAL<sup>b</sup>, Dre SALIMA SADALLAH<sup>c</sup> et Pr FADI FAKHOURI<sup>a</sup>

Rev Med Suisse 2021; 17: 383-8

L'étude du complément bénéficie depuis quelques années d'un regain d'intérêt dû en grande partie à la mise au point de nouveaux modulateurs du complément, notamment le bloqueur du C5, l'éculizumab. Ce dernier a significativement amélioré le pronostic de certaines pathologies rénales, comme le syndrome hémolytique et urémique atypique. Cette avancée est un exemple parfait d'une recherche translationnelle ayant débouché sur des applications cliniques pour les patients. Actuellement, de nouvelles molécules sont en cours de développement et certaines ont déjà démontré une efficacité clinique, comme l'avacopan (bloqueur du C5aR) dans les vasculites à anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles. Du côté de la transplantation rénale, les inhibiteurs du complément pourraient faire évoluer le traitement de certaines complications comme le rejet humoral. Cependant, ces nouvelles thérapies ciblées ont des effets secondaires, notamment infectieux, et un coût important.

## Complement system and kidney

*In the last few years, there has been a growing interest in the study of complement, fuelled mainly by the design of complement modulators, especially the C5-blocker eculizumab. The latter has significantly improved the prognosis of some nephropathies, such as the atypical hemolytic uremic syndrome. This breakthrough is a perfect example of fundamental translational research leading to clinical applications for patients. Currently, new molecules are being developed and some of them have already demonstrated clinical efficacy, such as avacopan (C5aR blocker) in ANCA vasculitis. As for kidney transplantation, complement modulators may lead to a new perspective in the treatment of some complications, such as humoral rejection. However, complement modulators carry the side effects, especially the infectious, and high costs.*

## INTRODUCTION

Depuis quelques années, peu de branches de la médecine ont suscité autant d'intérêt que celle de l'étude du complément.<sup>1</sup> En effet, nous assistons à un vrai changement de paradigme: cette cascade protéique qui était jusqu'à présent considérée comme un ancien système de défense du système immunitaire inné est désormais vue comme un élément clé de l'homéostasie du corps humain.<sup>2</sup> En effet, il est maintenant établi que le complément est impliqué dans des pathologies diverses allant du cancer aux maladies de système, en passant par les maladies cardiovasculaires.<sup>2-4</sup>

Ce regain d'intérêt est dû en grande partie à la disponibilité du premier inhibiteur du complément, l'anticorps monoclonal anti-C5, l'éculizumab. Ce médicament novateur inhibe l'activation du C5 et bloque ainsi la formation du complexe d'attaque membranaire (MAC). Il est le premier médicament capable d'inhiber la voie commune terminale de la cascade du complément et offre des possibilités thérapeutiques jusqu'alors inédites.<sup>5</sup> Le développement d'autres inhibiteurs du complément est en cours et, actuellement, plus de 166 essais cliniques sur le complément sont en train d'être réalisés (clinicaltrials.gov, accès novembre 2020).

## PHYSIOLOGIE

Le système du complément est composé de trois voies d'activation: la voie classique, la voie alterne et la voie des lectines (figure 1). Elles aboutissent à une voie commune qui permet le clivage du C3 en C3a, C3b, C3c et C3d par la C3 convertase (C4b2a pour la voie classique et des lectines et le C3bBb pour la voie alterne). Le C3b va former la C5 convertase qui clive le C5 en C5a et C5b, il a aussi une activité d'opsonisation.

Le C5a et le C3a sont des «anaphylatoxines» ayant une activité pro-inflammatoire (recrutement des leucocytes, stimulation de cytokines telles que le TNF $\alpha$ ), activation de l'endothélium), notamment en se liant au C5aR et au C3aR respectivement. Quant au C5b, il est l'un des composants initiaux du MAC qui, par la formation de pore dans la membrane cellulaire, induit l'apoptose.<sup>6</sup> Le C3c est le fragment typiquement

**TABLEAU 1** Exploration clinique du complément

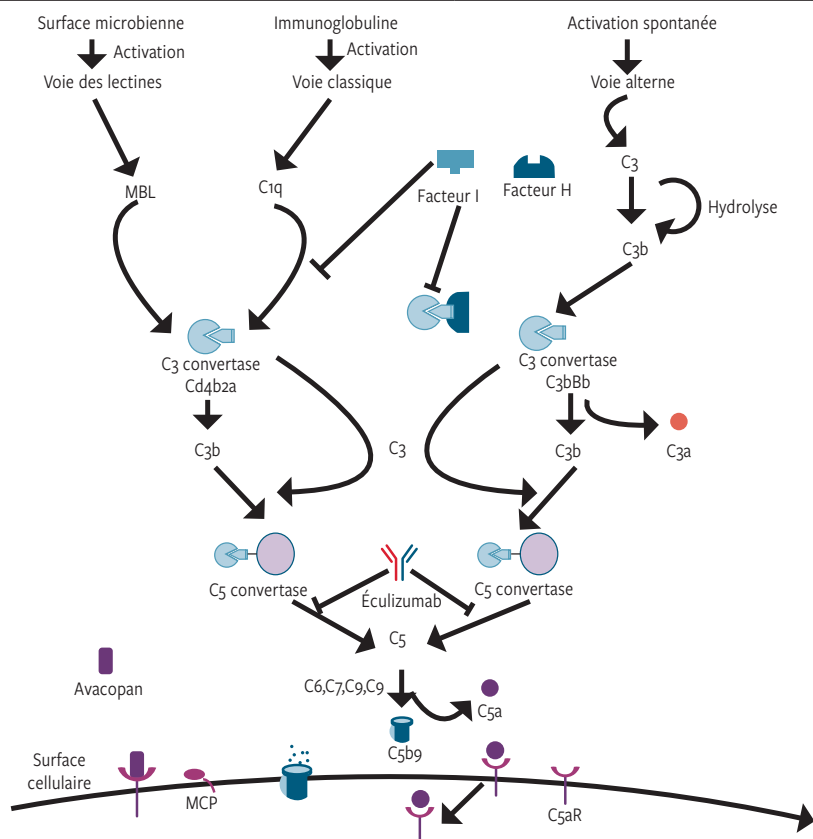
C3	C4	CH50	Résultante	Conduite à tenir en fonction de la clinique
↓	↓	↓	Activation de la voie classique et possiblement de la voie alterne	Contrôle de la voie alterne, dosage du sC5b-9, éliminer une insuffisance hépatique, une fuite protéique
↓	N	↓	Activation de la voie alterne	Dosage du sC5b-9, facteur H, facteur I, antifacteur H, C3NeF, CD46, facteur B et fragment Bb
N	↓	N ou ↓	Déficit en C1 inhibiteur, cryoglobulinémie	Dosage du C1 inhibiteur antigénique et fonctionnel, recherche d'une cryoglobuline
↑	↑	↑	Syndrome inflammatoire	Pas d'atteinte du système du complément
N	N	N	Absence d'activation du complément	

CH50: complément hémolytique 50; C3NeF: C3 Nephritic Factor; N: normal; ↓: diminué; ↑: élevé.

<sup>a</sup>Service de néphrologie et d'hypertension, CHUV, 1011 Lausanne, <sup>b</sup>Centre de transplantation d'organe, CHUV, 1011 Lausanne, <sup>c</sup>Service d'immunologie et allergologie, CHUV, 1011 Lausanne  
matthieu.halfon@chuv.ch | manuel.pascual@chuv.ch  
salima.sadallah@chuv.ch | fadi.fakhouri@chuv.ch

**FIG 1** Voies d'activation et inhibition du complément

MBL: Mannose Binding Lectin.



dosé dans le sérum lorsque l'on veut mesurer l'activation du complément (**tableau 1**). Finalement, le C3d amplifie la réponse immunitaire via un effet sur les cellules présentatrices d'antigènes.

Les trois voies ne sont pas mutuellement exclusives et ont la capacité de s'activer et s'inhiber entre elles. Il est important de se rappeler que la voie alterne est continuellement activée dans la circulation (phase fluide) en raison de l'hydrolyse spontanée du C3 en C3b. Pour éviter une activation non contrôlée excessive et délétère, les voies du complément sont régulées de manière fine, notamment au niveau de la C3 convertase (enzyme charnière). Parmi les protéines régulatrices principales, on trouve le facteur I, le facteur H et la Membrane Cofactor Protein (MCP).<sup>6</sup> Ces protéines ont une action d'inhibition du complément dans la circulation et/ou directement au niveau de la surface cellulaire. En effet, le complément étant activé de façon permanente, une partie du C3b et du C4b va se trouver « libre » dans la circulation et peut se lier aux cellules de l'hôte. Pour éviter une toxicité du complément sur les cellules saines de l'organisme, ces molécules doivent être rapidement dégradées et inactivées. Le facteur I a la capacité de cliver le C4b et le C3b, empêchant la formation des C3 convertases classique et alterne, il a besoin du facteur H qui agit comme cofacteur en fixant le C3b et empêchant ainsi son incorporation dans la C3 convertase alterne.<sup>7</sup> La MCP exprimée sur la membrane cellulaire par toutes les cellules nucléées prévient la déposition cellulaire du C3b (inhibi-

tion de l'opsonisation), de plus, il agit comme cofacteur du facteur I pour permettre la dégradation du C3b intramembranaire. Du fait de leur débit plasmatique très élevé, les reins sont très exposés aux composés du complément, il n'est donc pas surprenant qu'ils soient parmi les organes les plus touchés lors de dysfonction du système de régulation du complément.

### NÉPHROPATHIES ASSOCIÉES AU DYSFONCTIONNEMENT DE LA RÉGULATION DU COMPLÉMENT

Les anomalies de régulation du complément, notamment de la voie alterne, sont intimement liées à la pathogénie de deux maladies rénales primitives: le syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa) et les glomérulopathies à dépôts de C3 (GC3)<sup>8-10</sup> (**tableau 2**).

#### Syndrome hémolytique et urémique atypique

Le SHUa se présente cliniquement comme une microangiopathie thrombotique (MAT) comprenant une anémie hémolytique non immunitaire, une thrombopénie et une insuffisance rénale. Contrairement au purpura thrombotique thrombocytopenique (PTT), l'activité du A Disintegrin and Metalloprotease with Thrombospondin Type 1 Repeats, Member 13 (ADAMTS13) est normale.<sup>10</sup>

**TABLEAU 2** Caractéristiques des néphropathies sur dysrégulation de la voie alterne

<sup>a</sup> 1200 mg 1 x/semaine pendant 1 mois puis 900 mg tous les 15 jours. Durée minimum 3 à 6 mois, puis selon la mutation retrouvée.  
 ADAMTS13: A Disintegrin and Metalloprotease with Thrombospondin Type 1 Repeats, Member 13; C3GN: glomérulonéphrite à dépôts de C3; DDD: maladie à dépôts denses; IR: insuffisance rénale; MAT: microangiopathie thrombotique; MMF: mycophénolate mofétil; RTX: rituximab; SRAA: système rénine-angiotensine-aldostérone.

	Syndrome hémolytique et urémique atypique	Glomérulopathie à dépôts de C3
Incidence	0,5 cas/million/an	1 cas/million/an
Présentation clinique	Microangiopathie thrombotique <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuffisance rénale</li> <li>• Anémie hémolytique</li> <li>• Thrombopénie</li> </ul> NB: triade classique présente dans 70 à 80% des cas	Syndrome glomérulaire <ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndrome néphrotique (25 à 50% des cas)</li> <li>• Glomérulonéphrite rapidement progressive (rare)</li> </ul>
Marqueurs biologiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>• C3 bas dans 36% des cas</li> <li>• C5b9s élevé dans 40 à 90% des cas (phase aiguë)</li> <li>• Activité ADAMTS13 &gt; 10%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• C3 bas dans 40 à 60% des cas</li> <li>• C5b9s élevé dans 25 à 50% des cas</li> </ul>
Atteinte extrarénale	20% des patients liés à la MAT: atteinte myocardique, neurologique, pulmonaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lipodystrophie</li> <li>• Druse rétinienne</li> </ul>
Auto-anticorps	Antifacteur H dans 20% des cas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• C3NeF dans 80% des cas (DDD) et 45% des cas (C3GN)</li> <li>• C5NeF dans 50% des cas</li> <li>• Antifacteur H dans 4 à 10% des cas</li> <li>• Anti-C3b dans 2 à 3% des cas</li> </ul>
Mutation du complément	30 à 60% des cas	10 à 25% des cas
Traitement	Éculizumab <sup>a</sup>  En cas d'antifacteur H: échange plasmatique/éculizumab et traitement immunosuppresseur (RTX/MMF/cyclophosphamide)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Forme non néphrotique ou sans IR: traitement néphroprotecteur par bloqueur du SRAA</li> <li>• Forme néphrotique ou rapidement progressive: corticoïde et MMF (1<sup>re</sup> ligne) ou éculizumab (2<sup>e</sup> ligne)</li> </ul>
Récidive post-transplantation	50% des cas (dépend de la mutation impliquée)	60 à 80% des cas

À noter que dans le cas du SHUa, l'insuffisance rénale est souvent plus sévère et la thrombopénie plus modérée que dans le PTT. Des critères biologiques classiques tels qu'une créatininémie < à 200 µmol/l et un taux de plaquettes < 30 G/l suggèrent plutôt un PTT qu'un SHUa.<sup>11</sup>

Le diagnostic de SHUa doit être considéré devant toute MAT, une fois les causes secondaires (PTT, néoplasique, médicamenteuse, infectieuse, métabolique ou immune) exclues.<sup>10</sup> Du point de vue épidémiologique, le SHUa reste rare, avec une incidence de 0,5 cas par millions par an.<sup>12</sup>

Longtemps considéré comme une pathologie essentiellement pédiatrique, le SHUa touche autant les enfants que les adultes (55% des cas du registre international du SHUa).<sup>12</sup> Historiquement, le traitement reposait exclusivement sur les échanges plasmatiques avec cependant un pronostic sombre, puisque 56% des patients étaient en dialyse ou décédés à 1 an.<sup>13</sup> La prise en charge a été révolutionnée par la mise en évidence du rôle physiopathologique de variants (perte de fonction pour les inhibiteurs et gain de fonction pour les activateurs) dans les gènes codants pour les régulateurs (facteurs I, H et MCP) ou composants (C3 et facteur B) de la voie alterne du complément.<sup>12</sup>

En effet, 30 à 60% des patients avec un SHUa sont porteurs de variants de gènes codants pour des protéines de la voie alterne.<sup>12</sup> 90% d'entre elles concernent les facteurs I, H ou MCP.<sup>12</sup> En plus d'établir un lien physiopathologique entre dysrégulation du complément et SHUa, les variants des gènes du complément ont une valeur pronostique: par exemple, la survie rénale est meilleure chez les patients avec un variant de MCP en comparaison avec ceux porteurs de variants du facteur H. De même, le risque de récurrence du SHUa est plus

élevé (50%) chez les patients avec mutation du facteur H que chez ceux sans variant (5%).<sup>12,14</sup>

L'identification de ces variants a ouvert la porte à l'utilisation de l'éculizumab qui a significativement amélioré le pronostic de cette pathologie sévère. Sur les 41 patients présentant un SHUa traités par l'éculizumab et enrôlés dans une étude ouverte avec un suivi à 6 mois, 73% ont atteint une rémission hématologique (normalisation des plaquettes et des lactates déshydrogénase (LDH)) et 79% (15/19) des patients en dialyse au moment de l'inclusion ont pu en être sevrés à la fin du suivi.<sup>13</sup>

Cette efficacité de l'éculizumab a quelques contreparties. La première est le risque infectieux qui résulte de l'inhibition de la voie terminale lytique du complément, tout particulièrement les méningites à méningocoques dont l'incidence augmente significativement sous éculizumab (incidence de 4 cas/1000 patients/an). De fait, la vaccination contre le méningocoque est obligatoire chez tous patients sous éculizumab et une prophylaxie antibiotique doit être poursuivie durant toute la durée du traitement. La deuxième est le coût du traitement qui se chiffre en plusieurs dizaines de milliers de francs par an.

Une des questions relatives au traitement par éculizumab des patients atteints de SHUa est donc de déterminer la durée optimale du traitement en tenant compte de ses avantages (efficacité) et de ses contraintes (infections, coût). Les données rétrospectives et prospectives indiquent que le risque de rechute du SHUa après l'arrêt de l'éculizumab dépend de la présence (risque 30 à 60%) ou non (risque < 5%) d'un variant des gènes du complément.<sup>15-18</sup> Ce cas illustre la nécessité

d'utiliser de façon rationnelle et parcimonieuse les nouvelles thérapies innovantes, mais très coûteuses, afin d'assurer à tout patient un accès équitable à ces nouveaux traitements.

### Glomérulopathie à dépôts de C3

Une autre maladie intimement liée à un excès d'activation du complément est la GC3 qui est caractérisée par une déposition intraglomérulaire de fragments d'activation du complément, notamment du C3 (C3c et C3d), et qui résulte d'une activation anormale du complément, notamment au niveau de la C3 convertase. Le diagnostic de GC3 repose sur l'étude en immunofluorescence de la biopsie rénale, notamment une déposition prédominante de C3 par rapport aux autres composants du complément et des immunoglobulines. L'aspect histologique rénal en microscopie optique est varié, avec un aspect «membrano-prolifératif» (expansion du mésangium, dédoublement de la membrane basale glomérulaire) dans 40 à 50% des cas.<sup>10</sup> Enfin, la microscopie électronique permet de classer la GC3 en maladie à dépôts denses (DDD) (présence de dépôts denses dans la membrane basale glomérulaire) ou glomérulonéphrite à dépôts de C3 (GNC3) (absence de dépôts denses).

Bien que la dysrégulation de la voie alterne soit un axe majeur de la physiopathologie des GC3, contrairement au SHUa, la majorité des patients ne présente pas de variants dans les gènes codants pour des composants de la voie alterne du complément (détectés chez seulement 5 à 20% des patients).<sup>19</sup> Néanmoins, on retrouve chez une majorité de patients la présence d'auto-anticorps pouvant interférer avec les facteurs régulateurs, notamment le C3 Nephritic Factor (C3NeF) (50 à 80% des cas) qui a la propriété de se lier et stabiliser la C3 convertase alterne.<sup>19</sup>

Le blocage thérapeutique du C5 n'est pas aussi clairement bénéfique dans les GC3 que dans le SHUa. Ainsi, dans une étude rétrospective portant sur 26 patients avec GC3 traités par éculizumab, seulement 6 (23%) ont présenté une rémission complète (baisse de 50% de la créatinine et protéinurie < 150 mg/jour) et il n'a eu aucun effet chez plus de la moitié des patients. Ceux avec les atteintes les plus sévères (insuffisance rénale rapidement progressive, présence de prolifération extracapillaire dans la biopsie rénale) semblaient bénéficier le plus de l'éculizumab.<sup>20</sup> Dans une autre étude prospective sur 10 patients souffrant de glomérulonéphrite membrano-proliférative (MPGN) idiopathique ou de GC3, l'éculizumab n'a pas apporté de bénéfice bien clair.<sup>21</sup> En effet, seulement 30% des patients ont eu une amélioration de leur syndrome néphrotique. À ce jour, en se basant sur des données rétrospectives, le mycophénolate mofétil reste la thérapeutique de première ligne dans le traitement des GC3 et des MPGN idiopathiques (**tableau 2**). Un traitement spécifique et efficace pour les GC3 et les MPGN reste donc à définir. Les produits en cours de développement qui ciblent une ou plusieurs molécules clés du complément sont une piste prometteuse pour trouver un tel traitement.

Finalement, il est possible que d'autres glomérulopathies soient associées au moins transitoirement à une dysrégulation de l'activation du complément. Un cas de glomérulonéphrite postinfectieuse, associée à la présence d'un auto-anticorps

antifacteur H, a été rapporté.<sup>22</sup> Le blocage du C5 par l'éculizumab a permis une amélioration rapide de la pathologie glomérulaire et de la fonction rénale. Par ailleurs, l'auto-anticorps a disparu après 3 mois.

### COMPLÉMENT ET VASCULITE À ANTICORPS ANTICYTOPLASME DES POLYNUCLÉAIRES NEUTROPHILES

L'atteinte rénale des vasculites à ANCA (AAV) se caractérise par une glomérulonéphrite dite pauci-immune. Par définition, il y a donc peu de dépôts d'immunoglobulines ou de complément dans les glomérules atteints, ce qui a longtemps poussé à négliger le rôle du complément dans la physiopathologie des AAV. Cependant, des données récentes aussi bien cliniques qu'histologiques ont clairement démontré que le complément jouait un rôle majeur dans leurs physiopathologies.<sup>23</sup>

Dans une étude portant sur 112 biopsies rénales de patients avec AAV, un tiers présentaient des dépôts, modérés, de C3c et avaient une forme clinique plus sévère en termes de protéinurie et de fonction rénale.<sup>23</sup> Une autre étude a mis en évidence une déposition de C5b9 intraglomérulaire, essentiellement dans les lésions aiguës. Finalement, la déposition glomérulaire du facteur Bb (marqueur d'activation de la voie alterne) est corrélée à la proportion de lésions extracapillaires glomérulaires (croissant).<sup>24</sup>

Sur le plan cellulaire, les macrophages et neutrophiles présents dans la prolifération extracapillaire présentent une diminution de l'expression à la surface du récepteur du C5a (C5aR). Étant donné qu'une fois activé par le C5a, le C5aR est internalisé dans la cellule, cette diminution de l'expression signe une activation de celui-ci. Finalement, les taux sériques et urinaires de plusieurs marqueurs de l'activation du complément (notamment le C5b-9) sont plus élevés chez des patients atteints d'AAV active comparés à ceux dont l'AAV est en rémission.<sup>24</sup>

Sur le plan expérimental, dans un modèle murin de vasculite à antimyéloperoxydase (MPO), l'inhibition du C5aR par l'avacopan (bloqueur sélectif du C5aR) diminue significativement la proportion de croissants et réduit l'inflammation glomérulaire.<sup>25</sup> Ces données animales ont été capitales pour la mise en place d'un premier essai clinique chez l'homme de blocage du C5aR dans les AAV: l'étude CLEAR.<sup>26</sup>

Cet essai comprenait 3 traitements d'induction des AAV: 1) corticothérapie plus cyclophosphamide (CYC) ou rituximab (RTX) (groupe contrôle); 2) corticothérapie à faible dose (20 mg) plus avacopan plus CYC ou RTX ou 3) avacopan plus CYC ou RTX sans corticoïdes. Le critère de jugement primaire était la diminution de l'activité de la vasculite, mesurée par le Birmingham Vasculitis Score (BVAS), de plus de 50% à 12 semaines. Le but étant d'évaluer l'efficacité d'un traitement sans corticoïdes qui sont la principale cause des effets secondaires chez les patients avec vasculites.

Au terme de l'étude, 70% des patients du groupe contrôle et 80% des deux groupes avacopan avaient atteint le critère de jugement primaire, avec un taux similaire d'effets secondaires.<sup>26</sup> Suite à ces résultats, une étude de phase 3, l'étude ADVOCATE,

a été démarrée. Cet essai portant sur 300 patients et comparant un traitement standard (corticoïdes plus CYC ou RTX) à un traitement comportant de l'avacopan plus CYC ou RTX dans la rémission complète à 6 mois (BVAS à 0) et soutenue (BVAS à 0 à 1 an) vient de se terminer. Les résultats préliminaires montrent une non-infériorité de l'avacopan dans la mise en rémission, 72,3% (groupe AVA) vs 70,1% (groupe contrôle). Surtout le traitement par avacopan est supérieur en ce qui concerne la rémission soutenue (65,7 vs 55%;  $p = 0,006$ ). Les patients sous avacopan avaient également un gain plus important en termes de débit de filtration glomérulaire (+7,3 ml/min vs +4 ml/min à 1 an). Cette molécule sera d'ailleurs mise sur le marché cette année. Nul doute que la prise en charge des patients ainsi que leur qualité de vie vont être nettement améliorées si le traitement ne comportait plus de corticoïdes.

## COMPLÉMENT ET HYPERTENSION

Des données récentes suggèrent un possible lien entre complément et HTA.<sup>27</sup> Ainsi, les patients hypertendus ont un taux de C5a sérique plus élevé que les patients normotendus. De plus, chez la souris, l'infusion d'angiotensine 2 est associée à une augmentation du C5a sérique. Par ailleurs, des souris déficientes en C5aR ou traitées par un inhibiteur de ce dernier ont une diminution du remodelage cardiaque et de la dysfonction endothéliale en comparaison avec les contrôles. Finalement, il a été démontré que le Complément Component 1q (C1q) pouvait augmenter la production de bêta-caténine, une protéine impliquée dans l'hyperplasie et l'inflammation intestinale.<sup>27</sup>

Au niveau clinique, la HTA maligne est une des illustrations des intrications complexes entre l'hypertension et potentiellement l'activation du complément. En effet, une des questions débattues actuellement est de savoir si la HTA maligne, quelle qu'en soit la cause, est médiée d'une façon significative par une dysfonction du complément. Dans une étude portant sur 9 patients avec MAT rénale documentée par biopsie attribuée à une hypertension maligne per se, Timmerman et coll. ont mis en évidence chez 67% des patients un variant des gènes du complément.<sup>28</sup> Cependant, l'hypertension maligne est un des symptômes du SHUa qui, lui, est clairement associé à une dysrégulation de la voie alterne du complément. Ainsi, dans une cohorte de 55 patients avec un diagnostic clinique de SHUa, 36 présentaient une HTA de grade 2 ou 3 et 19 une HTA maligne.<sup>29</sup> À noter que la même étude rapportait une prévalence de MAT de seulement 5% dans une cohorte de patients présentant une HTA maligne non liée à un SHUa. De fait, parmi les patients présentant une HTA maligne avec des signes périphériques de MAT, une minorité a un SHUa qui nécessite un traitement spécifique et urgent par un bloqueur du C5.<sup>30</sup> Le débat actuel vise à identifier grâce à des paramètres cliniques et/ou des biomarqueurs quel patient avec une HTA maligne présente un SHUa.

## COMPLÉMENT ET TRANSPLANTATION

Depuis longtemps, il est établi que le complément joue un rôle prépondérant dans les mécanismes lésionnels du rejet médié par anticorps.<sup>31</sup> En effet, le fragment cristallisable (Fc) des anti-

corps induit une activation du complément via l'activation du C1q (voie classique) qui, in fine, entraîne une lésion rénale par la formation de l'anaphylatoxine C5a et du MAC et amplifie les phénomènes de rejet en recrutant des cellules inflammatoires au sein du greffon. Les patients ayant des anticorps circulants dirigés contre leur greffon pouvant in vitro activer le C1q ont une survie du greffon plus basse que les autres.<sup>32</sup> Enfin, la déposition du C4d au niveau des capillaires péri-tubulaires est l'un des critères diagnostiques majeurs du rejet humoral.<sup>31</sup>

Dans ce contexte, l'utilisation des bloqueurs du complément peut être très intéressante en greffe rénale. Plusieurs cas ont été récemment rapportés concernant l'utilisation de l'éculizumab en traitement initial précoce ou de sauvetage dans des cas de rejets humoraux aigus.<sup>33,34</sup> Un autre intérêt serait une utilisation comme prophylaxie du rejet chez des patients à haut risque. Dans une étude non randomisée étudiant des patients avec présence d'anticorps contre le greffon (DSA) préformés traités par éculizumab en postgreffe immédiat puis durant 9 semaines, la survenue d'un échec de traitement (rejet, perte du greffon ou décès) était de seulement 8,8% comparée aux 40% attendus selon des données historiques.<sup>35</sup>

Il est cependant intéressant de noter que dans une étude chez des patients greffés rénaux dans un contexte de SHUa, si l'administration de l'éculizumab au moment de la greffe puis tous les 15 jours a bien empêché la récurrence de MAT périphérique et histologique, elle n'a pas évité la survenue de rejet. Effectivement, 15% des patients ont souffert de rejet humoral (3/20) dont 2 avec dépôts de C4d à la ponction-biopsie rénale. Cela suggère l'existence de voies parallèles d'activation du complément.<sup>36</sup> Le rôle précis de l'activation du complément en phase aiguë ou chronique (tardive) après greffe est donc un sujet d'actualité et doit être encore un peu mieux caractérisé.

## FUTUR DU COMPLÉMENT EN NÉPHROLOGIE

L'étude de deux néphropathies rares, le SHUa et la GNC3, a ouvert un nouveau champ clinique en néphrologie et dans bien d'autres disciplines. Le SHUa est ainsi une parfaite illustration d'une recherche translationnelle débutée dans la génétique du complément et ayant abouti à la mise au point d'une nouvelle classe thérapeutique en pleine expansion, celle des inhibiteurs du complément. Ce dernier est redevenu une thématique centrale en néphrologie, au risque de voir un rôle pour une activation (forcément délétère?) du complément dans toute pathologie rénale et, à terme, une indication à un traitement par un inhibiteur du complément. Les nouvelles techniques de génomique et de protéomique tissulaire permettront de mieux préciser les mécanismes d'activation du complément dans différentes pathologies.<sup>37</sup> Cela pourra déboucher sur une approche personnalisée avec le blocage spécifique d'une molécule de la cascade du complément choisie sur des données cliniques, génétiques et pathologiques.

## CONCLUSION

Le retour en grâce du complément et le développement de ses inhibiteurs sont en train de bouleverser les approches thérapeutiques en néphrologie. Cette innovation indéniable

et l'enthousiasme qu'elle suscite incitent aussi à la prudence. Le système du complément est une cascade complexe et y interférer n'est pas sans risques.

Conflit d'intérêts: Fadi Fakhouri a reçu des honoraires de consultant de la part de Roche, Alexion, Novartis et Achillion. Les autres auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

## IMPLICATIONS PRATIQUES

- La dysrégulation du complément est un acteur majeur dans la physiopathologie de nombreuses maladies rénales, notamment le syndrome hémolytique et urémique. L'introduction d'un bloqueur de la voie terminale d'activation du complément a significativement amélioré le pronostic des patients souffrant de cette pathologie
- Les inhibiteurs du complément sont une classe thérapeutique en pleine expansion et pourraient représenter des approches thérapeutiques ciblées et une alternative à la corticothérapie dans certaines situations
- La transplantation, notamment rénale, est un champ dans lequel l'activation du complément pourrait représenter une cible thérapeutique
- Il faut garder à l'esprit que l'activation du complément est un phénomène physiologique pas nécessairement délétère en toutes circonstances

- 1 Hajishengallis G, Reis ES, Mastellos DC, Ricklin D, Lambris JD. Novel Mechanisms and Functions of Complement. *Nat Immunol* 2017;18:1288-98.
- 2 Xie CB, Jane-Wit D, Pober JS. Complement Membrane Attack Complex: New Roles, Mechanisms of Action, and Therapeutic Targets. *Am J Pathol* 2020;190:1138-50.
- 3 Wasiaik S, Gilham D, Tsujikawa LM, et al. Downregulation of the Complement Cascade In Vitro, in Mice and in Patients with Cardiovascular Disease by the BET Protein Inhibitor Apabetalone (RVX-208). *J Cardiovasc Transl Res* 2017;10:337-47.
- 4 Lines SW, Richardson VR, Thomas B, et al. Complement and Cardiovascular Disease--The Missing Link in Haemodialysis Patients. *Nephron* 2016;132:5-14.
- 5 \*Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V. Monitoring Complement Activation: The New Conundrum in Thrombotic Microangiopathies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14:1682-3.
- 6 Reichhardt MP, Meri S. Intracellular Complement Activation--An Alarm Raising Mechanism?. *Semin Immunol* 2018;38:54-62.
- 7 Cserhalmi M, Papp A, Brandus B, Uzonyi B, Jozsi M. Regulation of Regulators: Role of the Complement Factor H-Related Proteins. *Semin Immunol* 2019;45:101341.
- 8 Menne J, Delmas Y, Fakhouri F, et al. Eculizumab Prevents Thrombotic Microangiopathy in Patients with Atypical Haemolytic Uraemic Syndrome in a Long-term Observational Study. *Clin Kidney J* 2018;12:196-205.
- 9 Servais A, Frémeaux-Bacchi V, Lequintrec M, et al. Primary Glomerulonephritis with Isolated C3 Deposits: A New Entity which Shares Common Genetic Risk Factors with Haemolytic Uraemic Syndrome. *J Med Genet* 2007;44:193-9.
- 10 \*\*Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, et al. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome and C3 Glomerulopathy: Conclusions from a «Kidney Disease: Improving Global Outcomes» (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017;91:539-51.
- 11 Coppo P, Schwarzwinger M, Buffet M, et al. Predictive Features of Severe Acquired ADAMTS13 Deficiency in Idiopathic Thrombotic Microangiopathies: The French TMA Reference Center Experience. *PLoS One* 2010;5:e10208.
- 12 Schaefer F, Ardissino G, Ariceta G, et al. Clinical and Genetic Predictors of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Phenotype and Outcome. *Kidney Int* 2018;94:408-18.
- 13 Fakhouri F, Hourmant M, Campistol JM, et al. Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Adult Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Single-Arm, Open-Label Trial. *Am J Kidney Dis* 2016;68:84-93.
- 14 \*\*Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic Uraemic Syndrome. *Lancet* 2017;390:681-96.
- 15 Fakhouri F, Fila M, Provot F, et al. Pathogenic Variants in Complement Genes and Risk of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Relapse after Eculizumab Discontinuation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:50-9.
- 16 Fakhouri F, Fila M, Hummel A, et al. Eculizumab Discontinuation in Children and Adults with Atypical Haemolytic Uremic Syndrome: A Prospective Multicentric Study. *Blood* 2020;blood.2020009280.
- 17 Ardissino G, Testa S, Possenti I, et al. Discontinuation of Eculizumab Maintenance Treatment for Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Report of 10 Cases. *Am J Kidney Dis* 2014;64:633-7.
- 18 Wetzels JF, van de Kar NC. Discontinuation of Eculizumab Maintenance Treatment for Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Am J Kidney Dis* 2015;65:342.
- 19 \*Fakhouri F, Le Quintrec M, Frémeaux-Bacchi V. Practical Management of C3 Glomerulopathy and Ig-mediated MPGN: Facts and Uncertainties. *Kidney Int* 2020;98:1135-48.
- 20 Le Quintrec M, Lapeyrou AL, Lionet A, et al. Patterns of Clinical Response to Eculizumab in Patients with C3 Glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 2018;72:84-92.
- 21 Ruggenenti P, Daina E, Gennarini A, et al. C5 Convertase Blockade in Membranoproliferative Glomerulonephritis: A Single-Arm Clinical Trial. *Am J Kidney Dis* 2019;74:224-38.
- 22 Chehade H, Rotman S, Frémeaux-Bacchi V, et al. Blockade of C5 in Severe Acute Postinfectious Glomerulonephritis Associated With Anti-Factor H Autoantibody. *Am J Kidney Dis* 2016;68:944-8.
- 23 \*Jayne D. Complement Inhibition in ANCA Vasculitis. *Nephrol Ther* 2019;15:409-12.
- 24 Chen M, Jayne DRW, Zhao MH. Complement in ANCA-Associated Vasculitis: Mechanisms and Implications for Management. *Nat Rev Nephrol* 2017;13:359-67.
- 25 Xiao H, Dairaghi DJ, Powers JP, et al. C5a Receptor (CD88) Blockade Protects against MPO-ANCA GN. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:225-31.
- 26 Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, et al. Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:2756-67.
- 27 Wenzel UO, Bode M, Kohl J, Ehmke H. A Pathogenic Role of Complement in Arterial Hypertension and Hypertensive End Organ Damage. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2017;312:H349-H54.
- 28 Timmermans S, Abdul-Hamid MA, Vanderlocht J, et al. Patients with Hypertension-Associated Thrombotic Microangiopathy May Present with Complement Abnormalities. *Kidney Int* 2017;91:1420-5.
- 29 Caverro T, Arjona E, Soto K, et al. Severe and Malignant Hypertension Are Common in Primary Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Kidney Int* 2019;96:995-1004.
- 30 Le Clech A, Frémeaux-Bacchi V, Fakhouri F. The Authors Reply. *Kidney Int* 2019;96:517-8.
- 31 Kim M, Martin ST, Townsend KR, Gabardi S. Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplantation: A Review of Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Options. *Pharmacotherapy* 2014;34:733-44.
- 32 Loupy A, Lefaucheur C, Vernerey D, et al. Complement-Binding Anti-HLA Antibodies and Kidney-Allograft Survival. *N Engl J Med* 2013;369:1215-26.
- 33 Chehade H, Rotman S, Matter M, et al. Eculizumab to Treat Antibody-Mediated Rejection in a 7-Year-Old Kidney Transplant Recipient. *Pediatrics* 2015;135:e551-5.
- 34 Schwotzer N, Paganetti G, Barchi M, et al. Upfront Use of Eculizumab to Treat Early Acute Antibody-Mediated Rejection after Kidney Allograft Transplantation and Relevance for Xenotransplantation. *Xenotransplantation* 2020;27:e12630.
- 35 Glotz D, Russ G, Rostaing L, et al. Safety and Efficacy of Eculizumab for the Prevention of Antibody-Mediated Rejection after Deceased-Donor Kidney Transplantation in Patients with Preferred Donor-Specific Antibodies. *Am J Transplant* 2019;19:2865-75.
- 36 Levi C, Frémeaux-Bacchi V, Zuber J, et al. Midterm Outcomes of 12 Renal Transplant Recipients Treated with Eculizumab to Prevent Atypical Hemolytic Syndrome Recurrence. *Transplantation* 2017;101:2924-30.
- 37 Dubin RF, Rhee EP. Proteomics and Metabolomics in Kidney Disease, Including Insights into Etiology, Treatment, and Prevention. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15:404-11.

\* à lire

\*\* à lire absolument