



Déterminants et conséquences intra-rénales de la dérégulation du complément au cours de la glomérulopathie à dépôts de C3

Marie-Sophie Meuleman

Sous la direction de Dr Sophie Chauvet

Equipe « Inflammation, Complément et Cancer », Centre de Recherche des Cordeliers

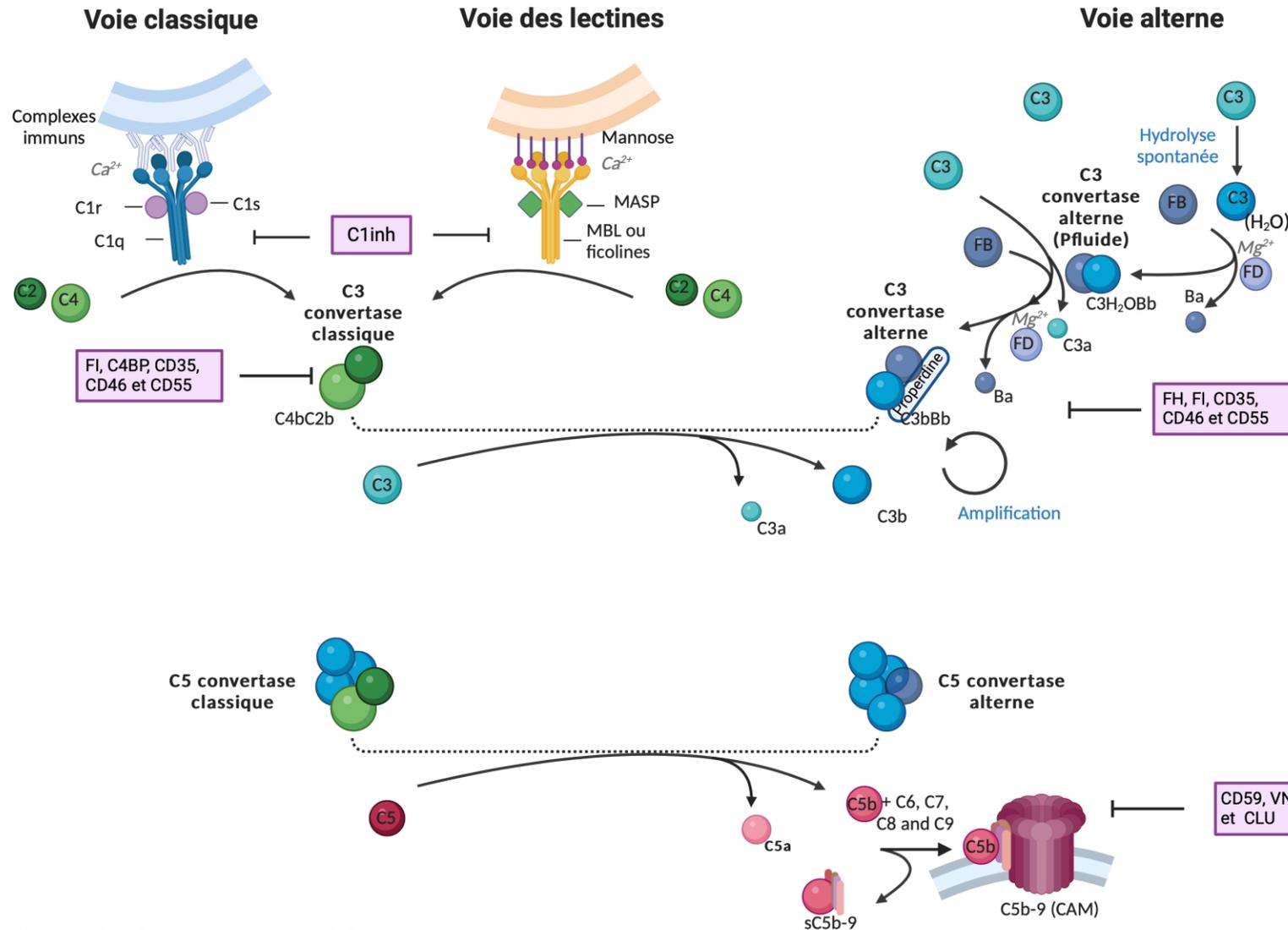
Actualités Néphrologiques Jean Hamburger, 13 mai 2025



Liens/conflits d'intérêt

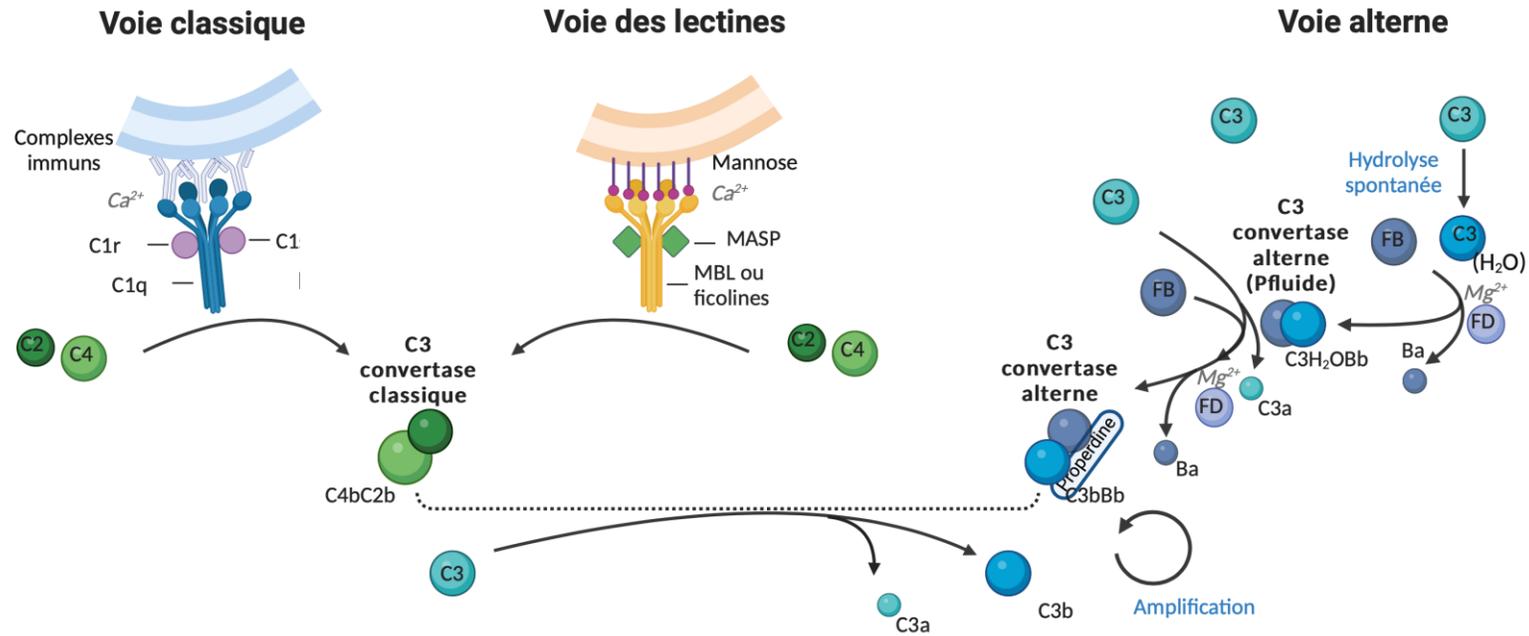
- Oratrice symposium Novartis – ANJH 13 mai 2025

Le système du complément

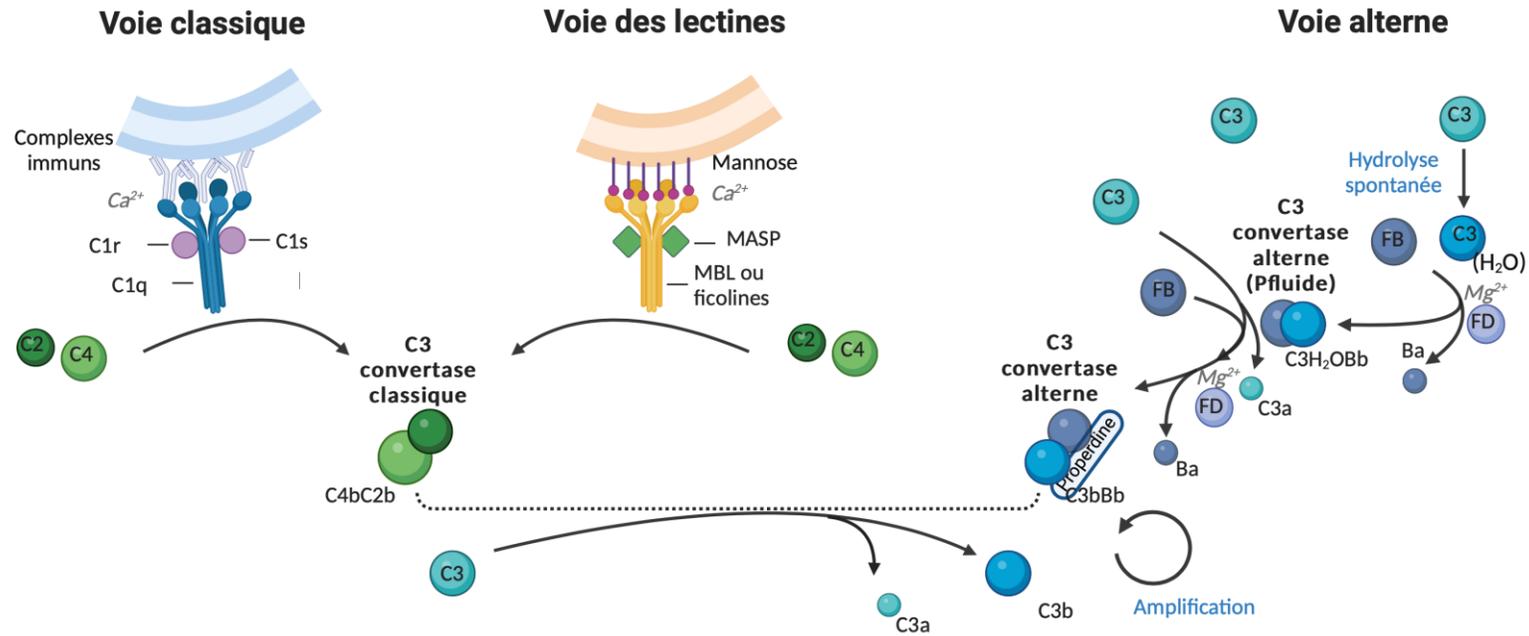


Le système du complément

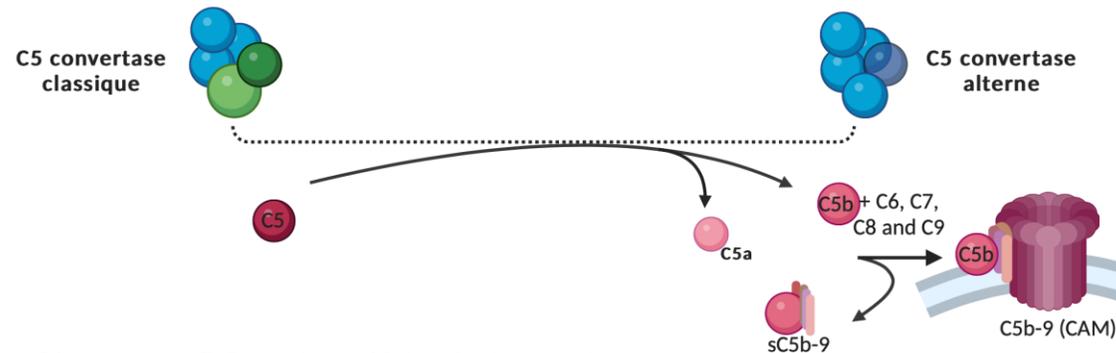
1 Voies d'activation



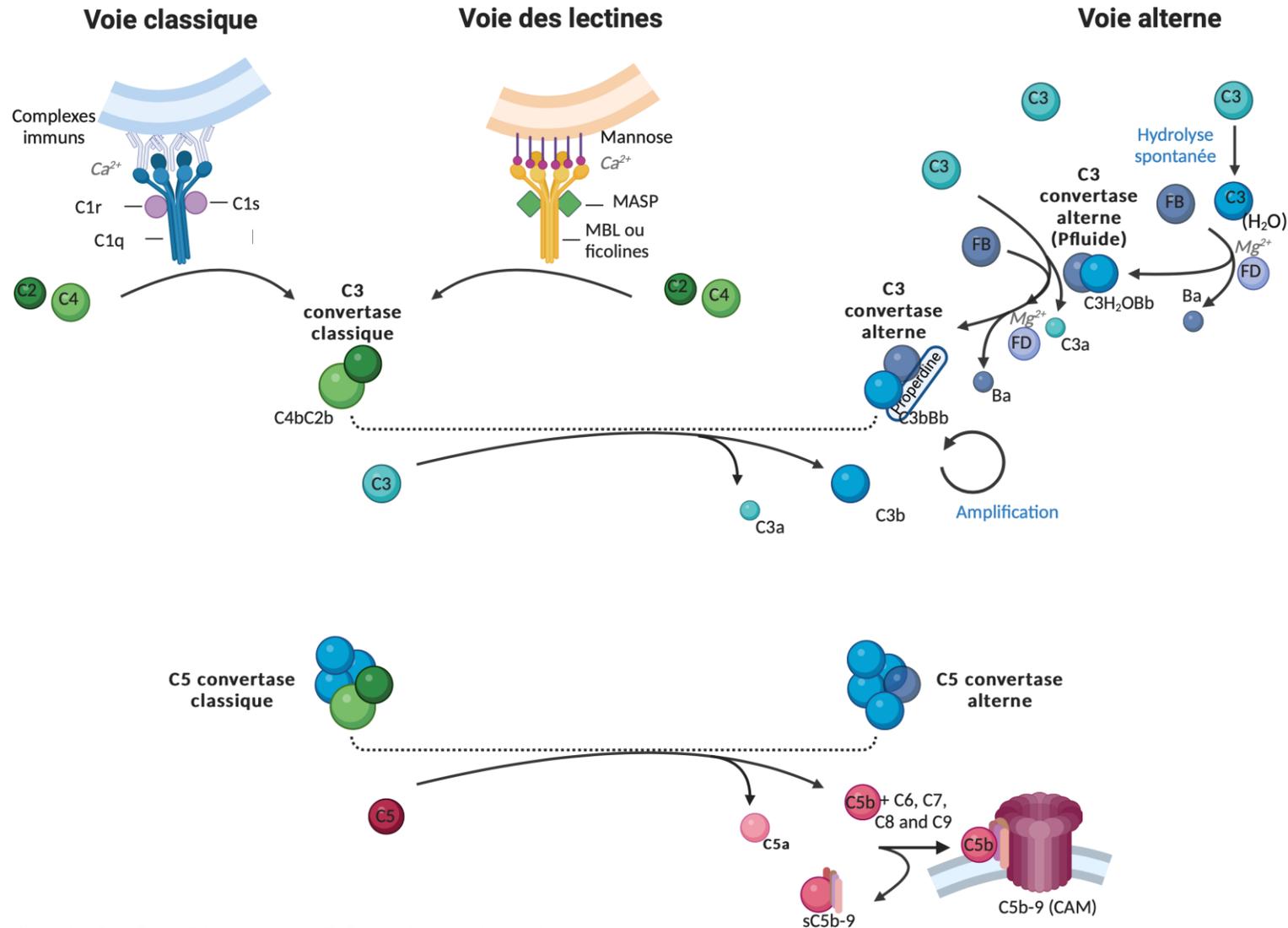
Le système du complément



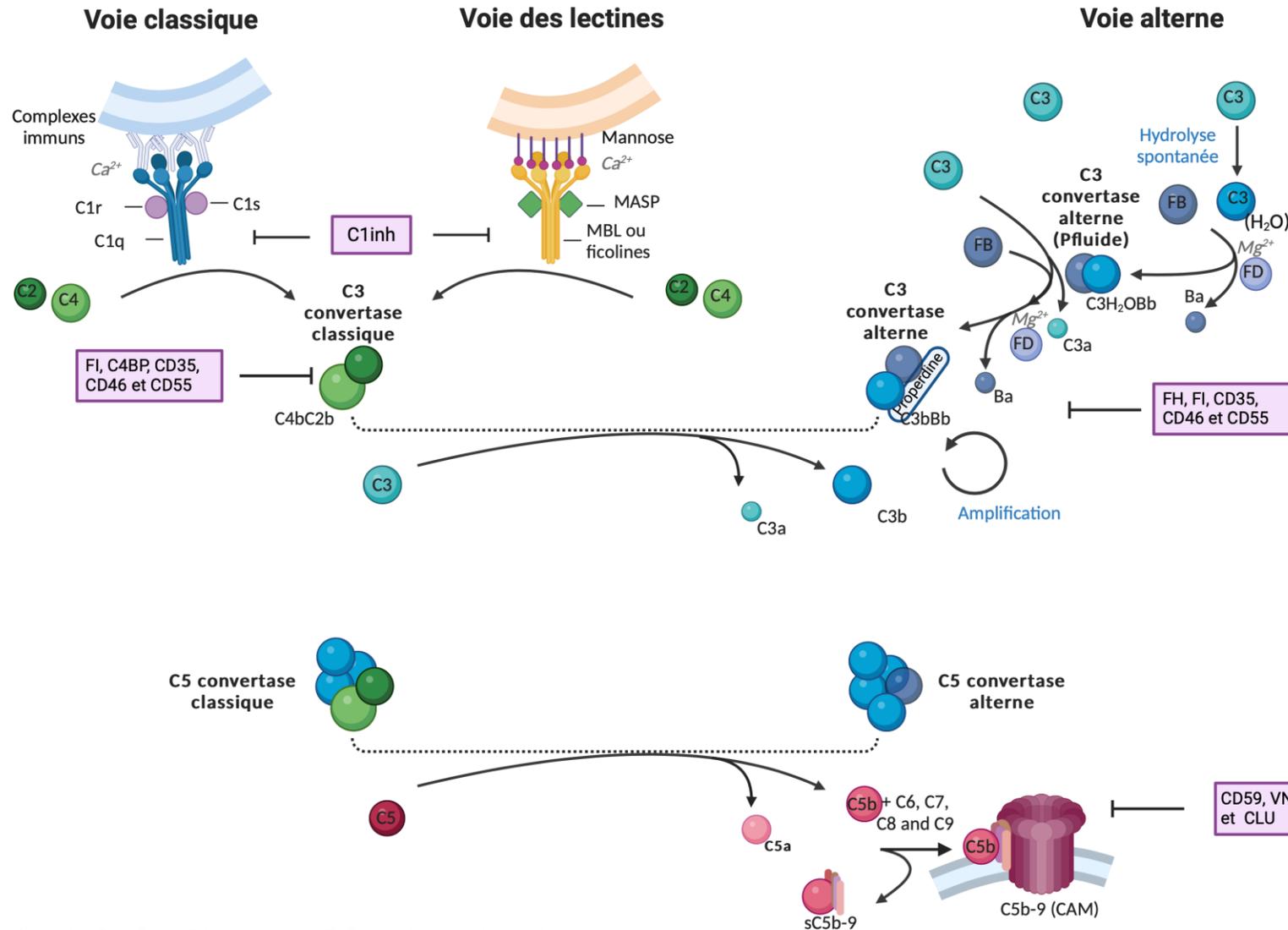
2 Voie finale commune



Le système du complément



Le système du complément

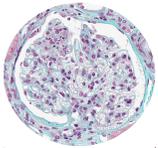
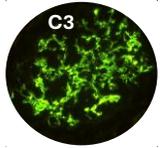


4 Régulateurs

La glomérulopathie à dépôts de C3 : un prototype de néphropathie complément médiée



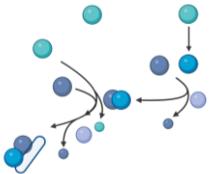
Maladie rénale rare : **incidence** 1 à 2 cas/million d'hab/an



Définition histologique = dépôts prédominants de C3 dans les glomérules
+ Inflammation intra-glomérulaire = glomérulonéphrite
+/- dans l'interstitium



Présentation clinique et histologique hétérogène.



Stigmates d'**activation du complément** : ↓C3: 40 à 60 % , ↑sC5b-9: 50%.



Pas de **traitement** efficace



Mauvais **pronostic rénal** : 50% d'insuffisance rénale terminale après 10 ans.

Mécanismes de l'activation du complément au cours de la GC3

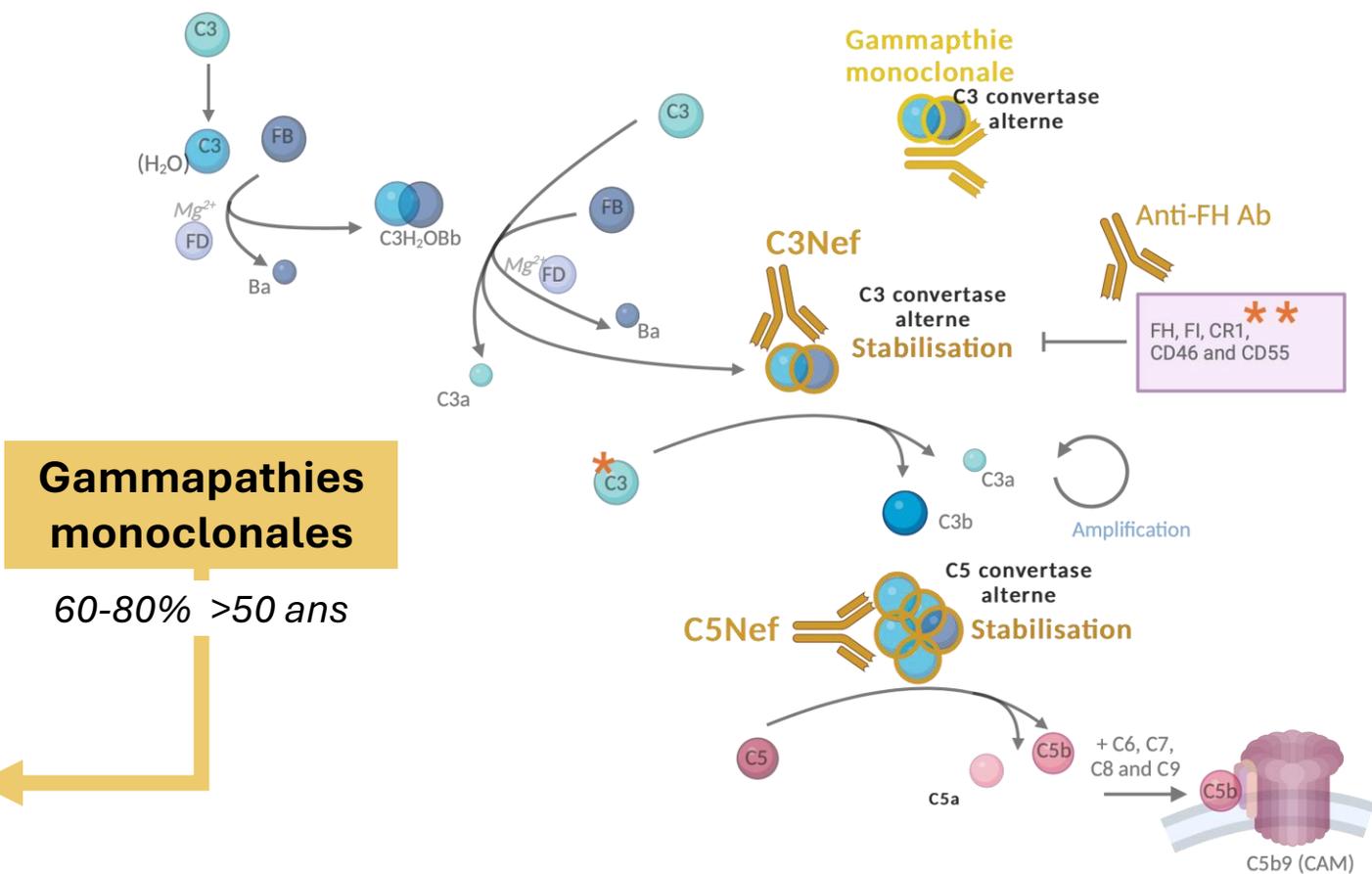
Anomalies acquises

50-80%

C3-NeF

Anti-FH
C5-NeF
Anti-C3b
Anti-FB

Activation excessive des convertases



Gammaphthies monoclonales

60-80% >50 ans

Anomalies génétiques

10-20%

CFH ++
CFI ++
C3

Activation excessive des convertases

Iatropoulos Mol Immunol 2016, Marinozzi KI 2017, Chauvet, Blood, 2017, Chauvet Front Immunol 2018, Chauvet JASN 2016, Merinero Blood 2021, de Jong Hum Mol Genet 2020, Meuleman CJASN 2023, Meuleman NDT 2024

Mécanismes de l'activation du complément au cours de la GC3

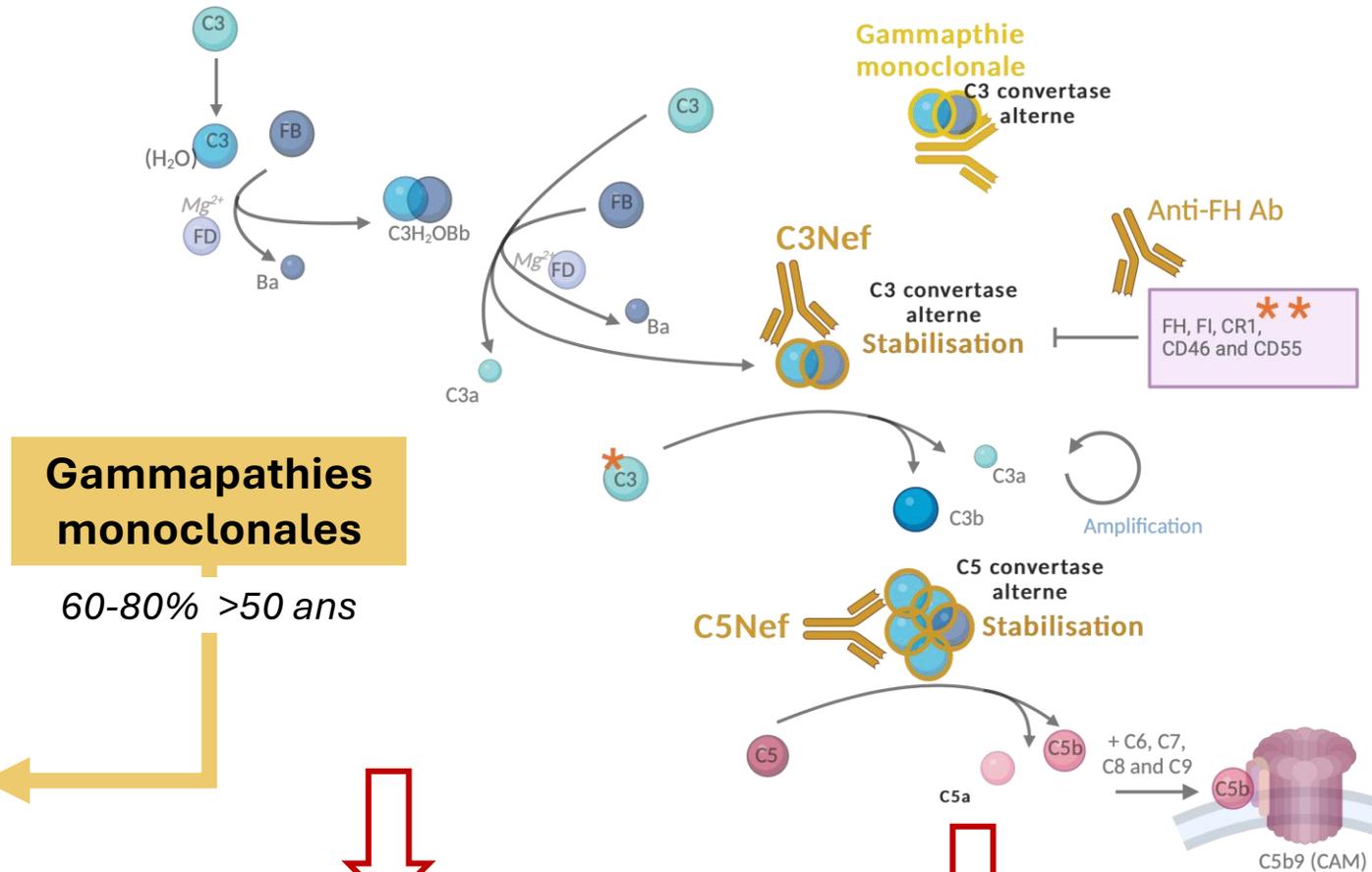
Anomalies acquises

50-80%

C3-NeF

Anti-FH
C5-NeF
Anti-C3b
Anti-FB

Activation excessive des convertases



Gammopathies monoclonales

60-80% >50 ans



Fragments de clivage de C3b dans les glomérules

Inflammation intra-rénale

Anomalies génétiques

10-20%

CFH ++
CFI ++
C3

Activation excessive des convertases

Facteurs pronostiques au cours de la GC3

Facteurs indépendamment associés au pronostic rénal



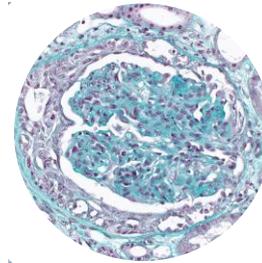
Age



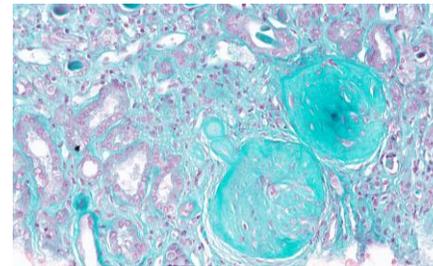
Fonction rénale



Protéinurie



Croissants



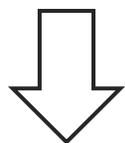
Chronicité histologique

>> Pas de facteur pronostique spécifique

Profil d'activation des convertases et pronostic dans la GC3



N= 165 C3G
Issus du registre français des GC3



Activité C3-
convertase

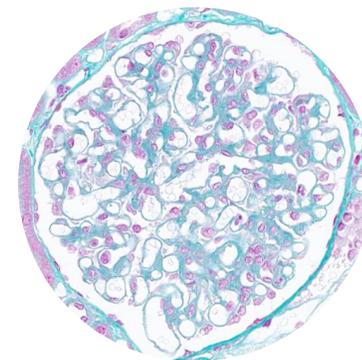
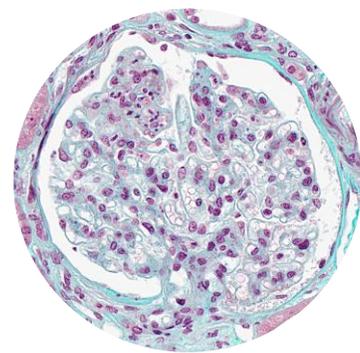
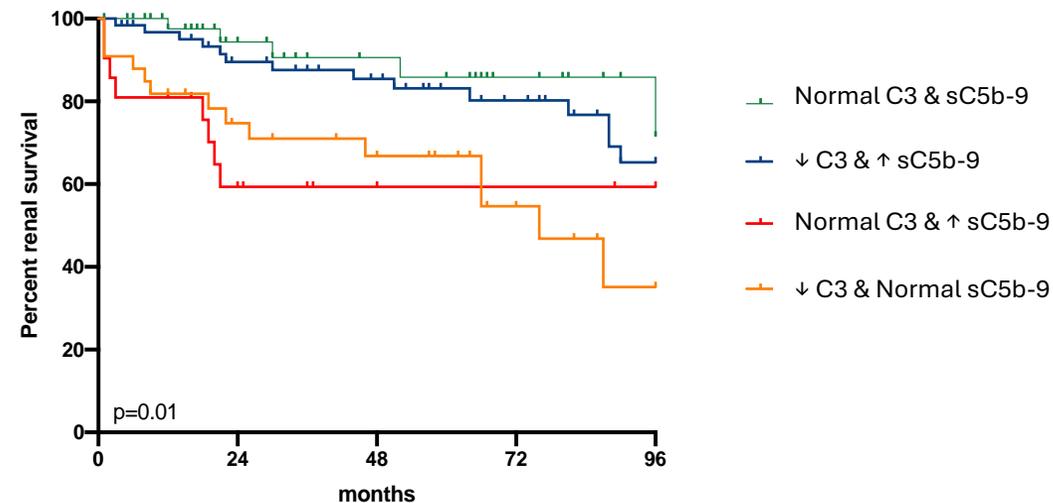
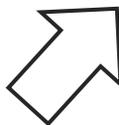
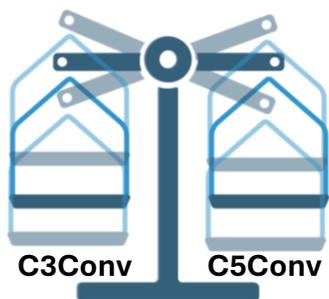
=

C3
plasmatique

Activité C5-
convertase

=

sC5b-9
plasmatique



Hypothèse

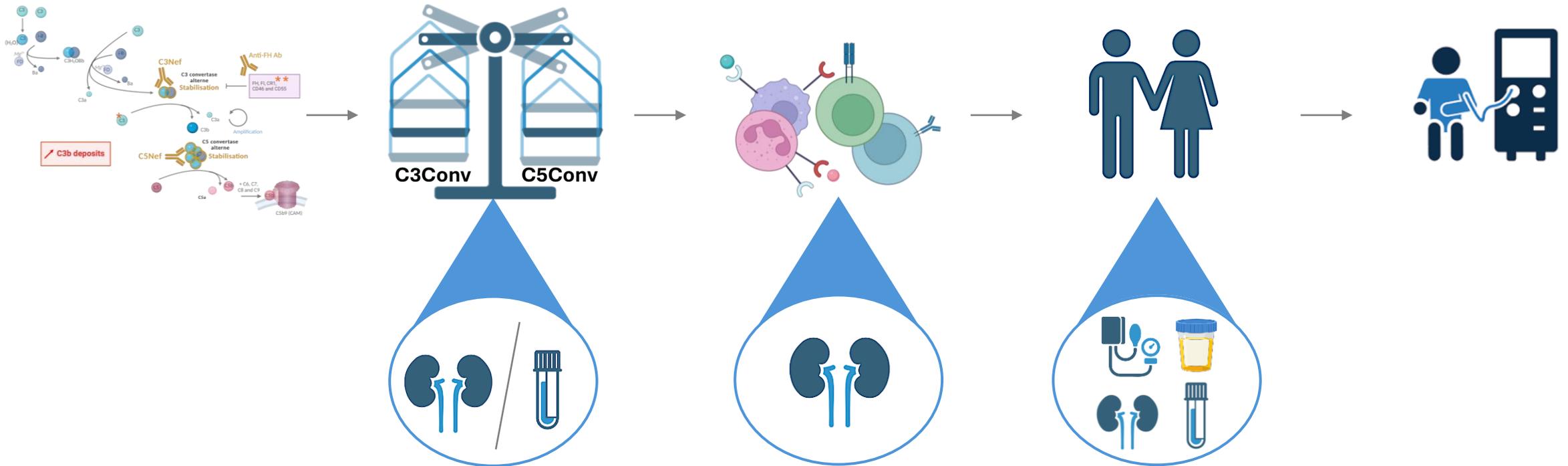
Anomalies acquises ou héréditaires de la VA

Activité des C3/C5 Convertases

Réponse Immune

Présentation clinique & histologique

Pronostic

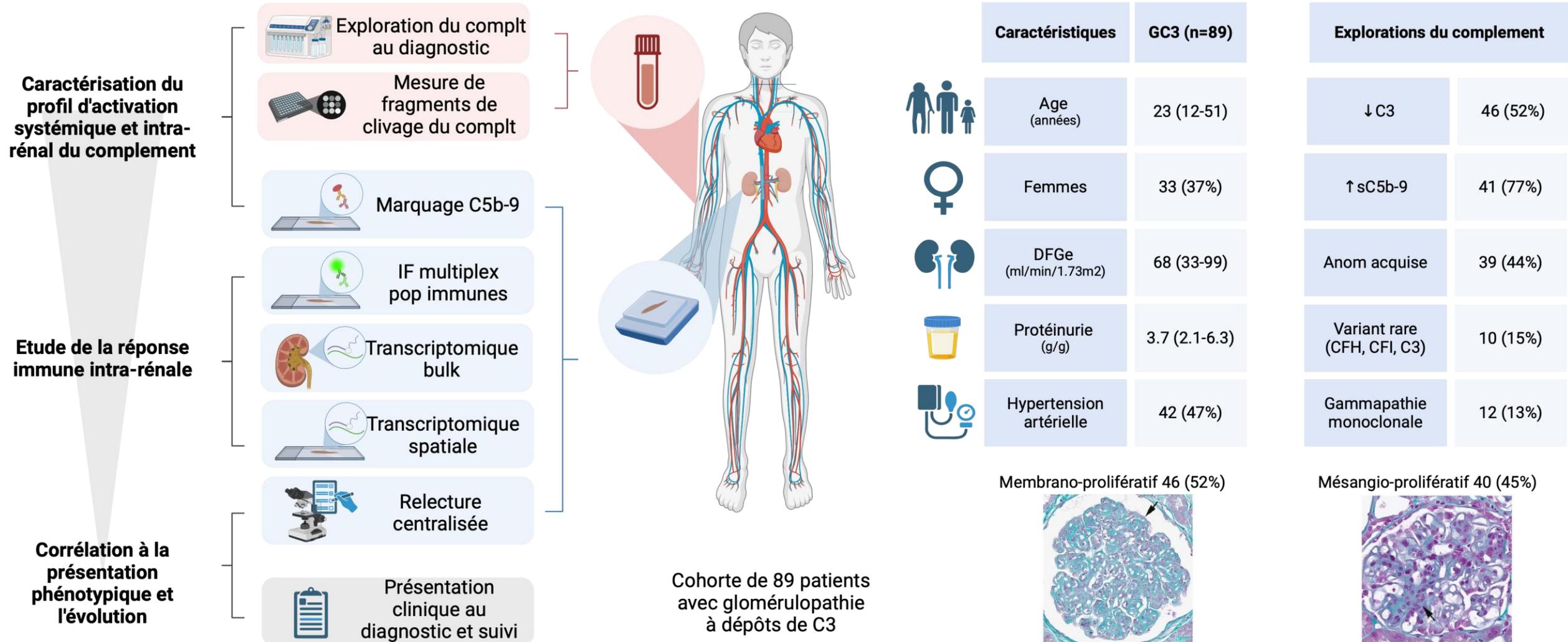




Identifier des facteurs phénotypiques et pronostiques de la glomérulopathie à dépôts de C3

*Identification de nouveaux biomarqueurs d'activation du complément
Etude de la réponse immune intra rénale en lien avec l'activation du complément*

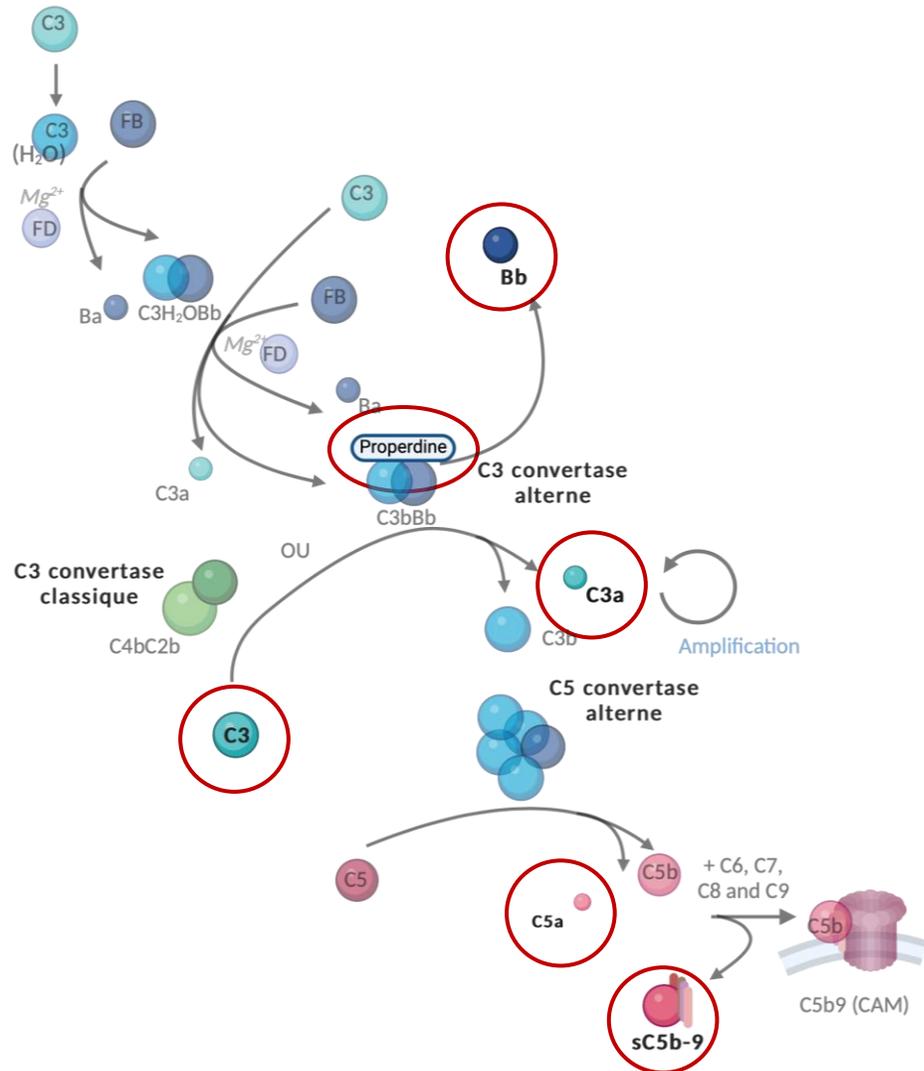
Cohorte de travail



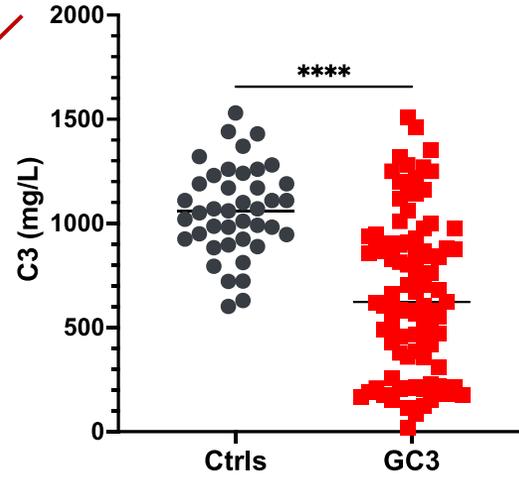
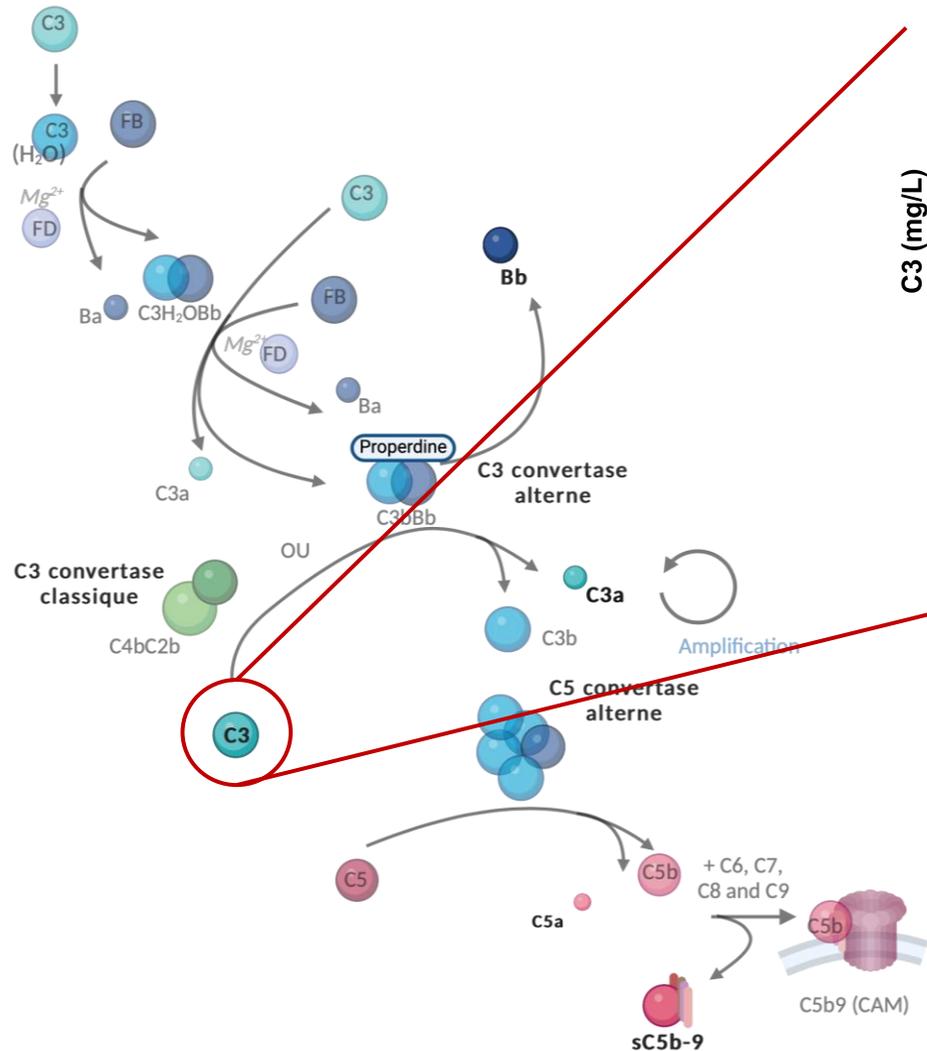
Hétérogénéité du profil d'activation systémique du complément au cours de la GC3



ELISA multiplex

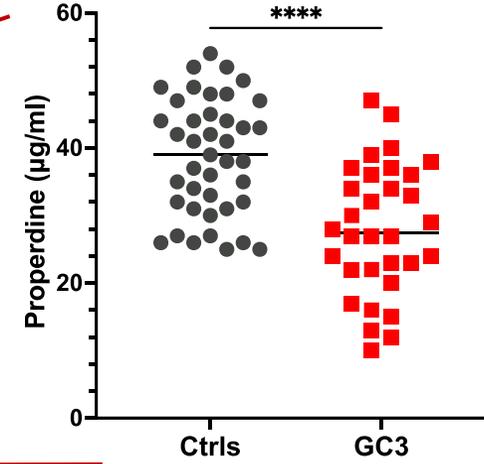
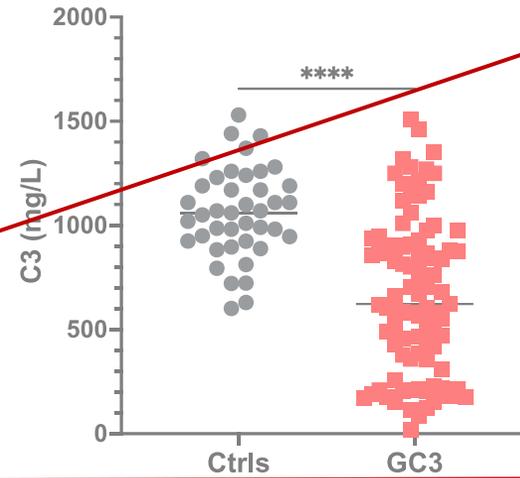
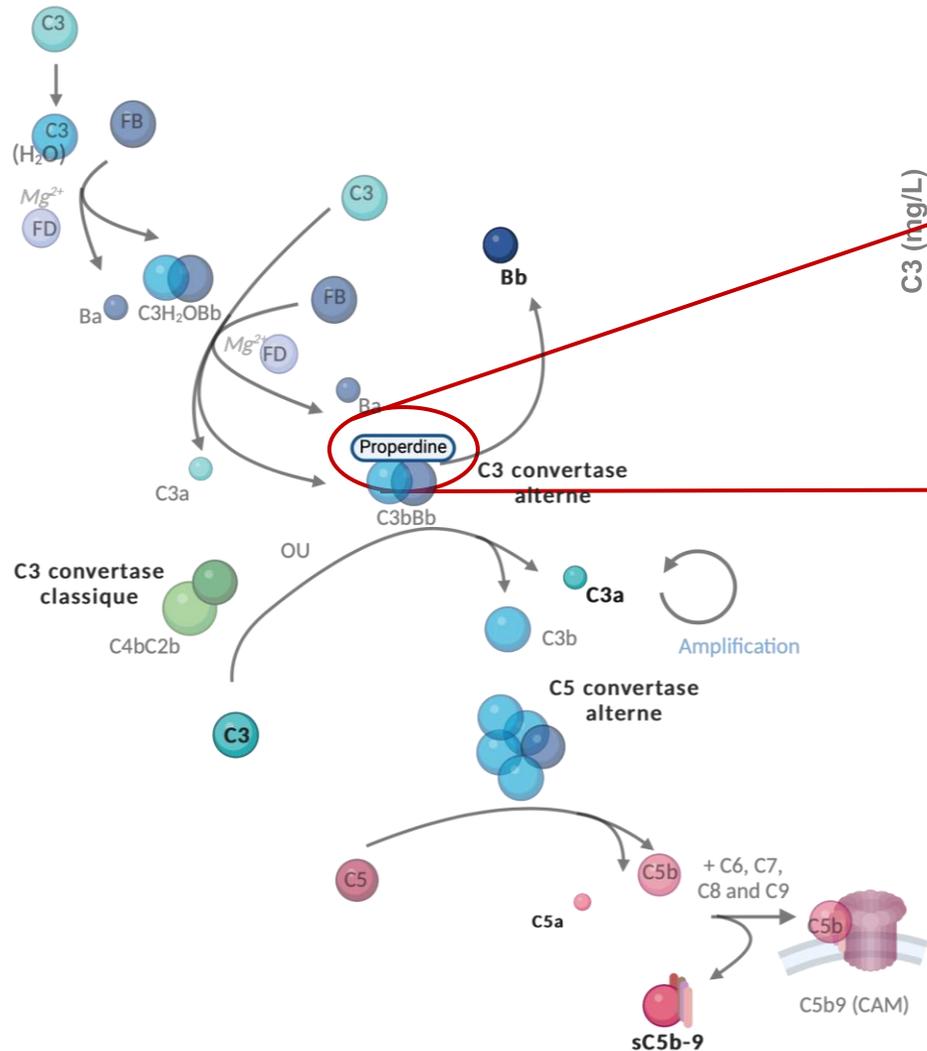


Hétérogénéité du profil d'activation systémique du complément au cours de la GC3



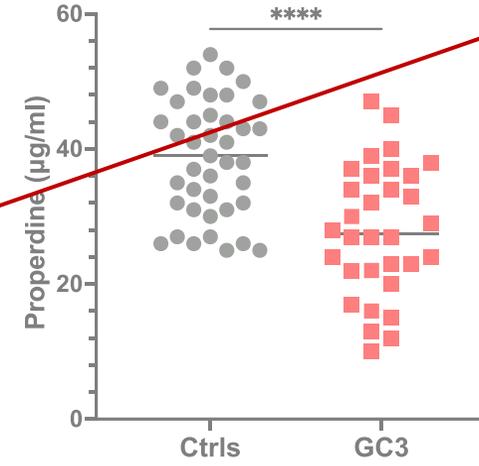
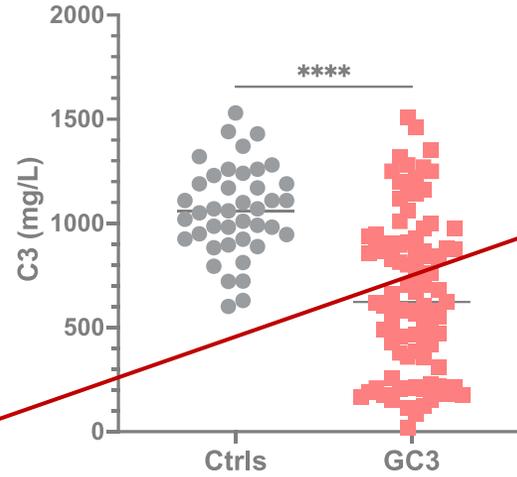
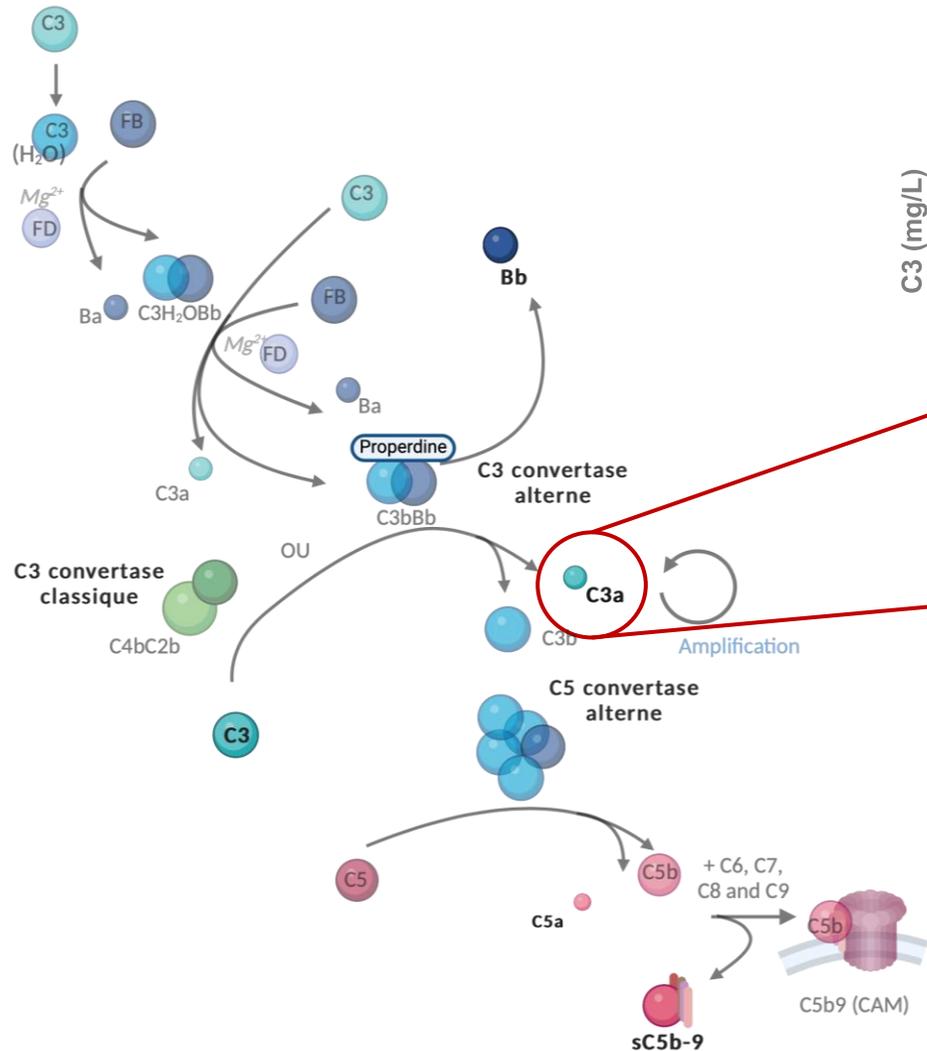
ELISA multiplex
N= 41 contrôles sains,
N= 89 GC3 (32 pour les fragments)

Hétérogénéité du profil d'activation systémique du complément au cours de la GC3

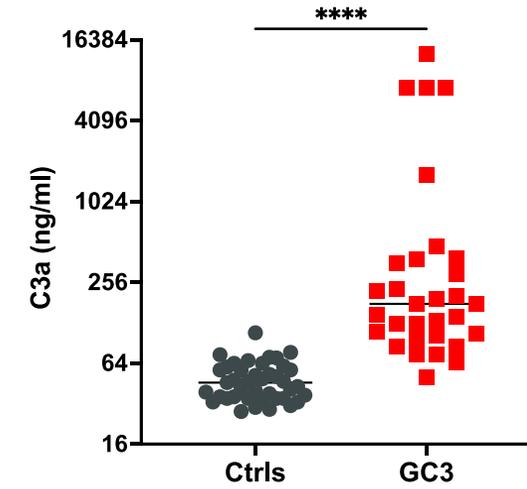


ELISA multiplex
 N= 41 contrôles sains,
 N= 89 GC3 (32 pour les fragments)

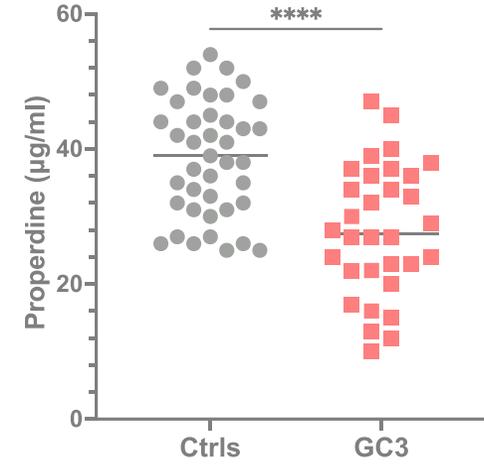
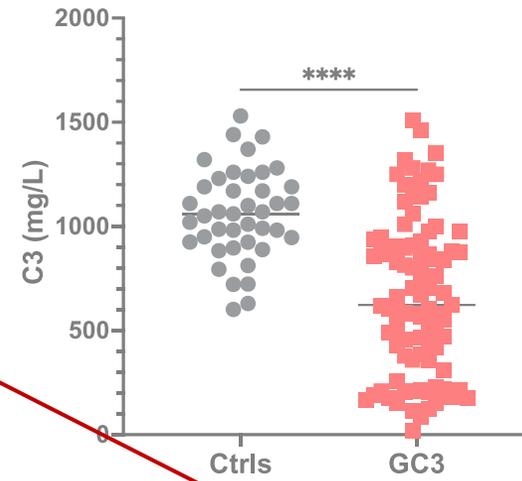
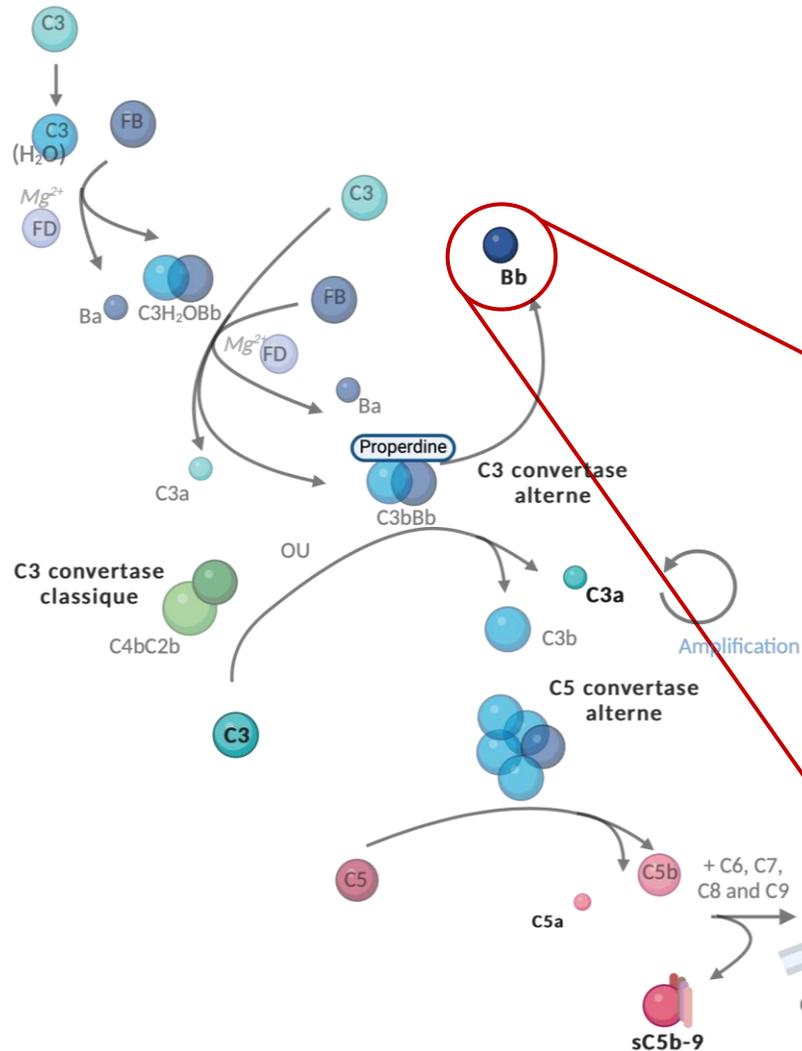
Hétérogénéité du profil d'activation systémique du complément au cours de la GC3



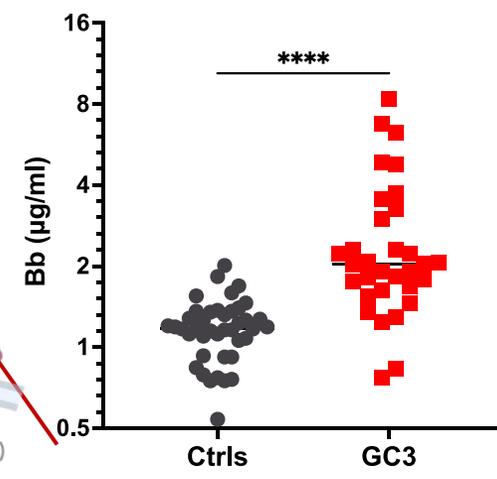
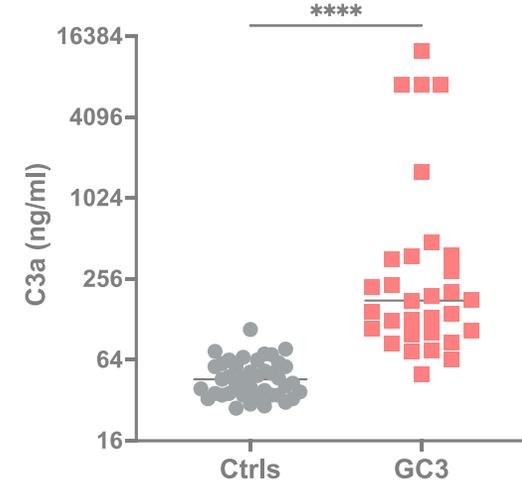
ELISA multiplex
N= 41 contrôles sains,
N= 89 GC3 (32 pour les fragments)



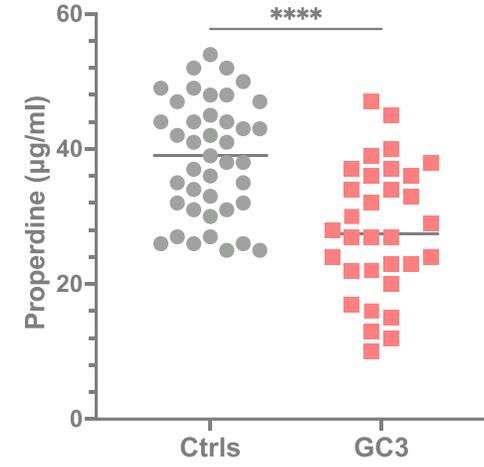
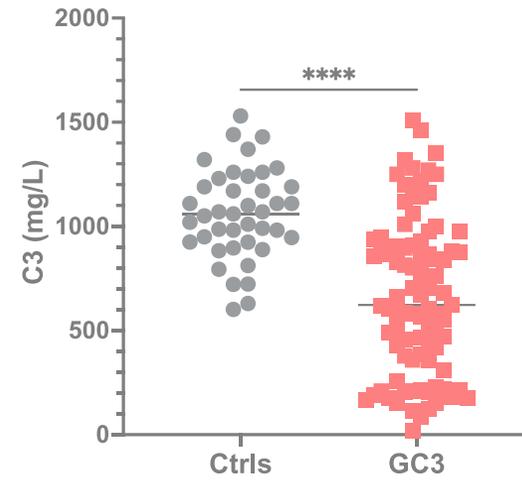
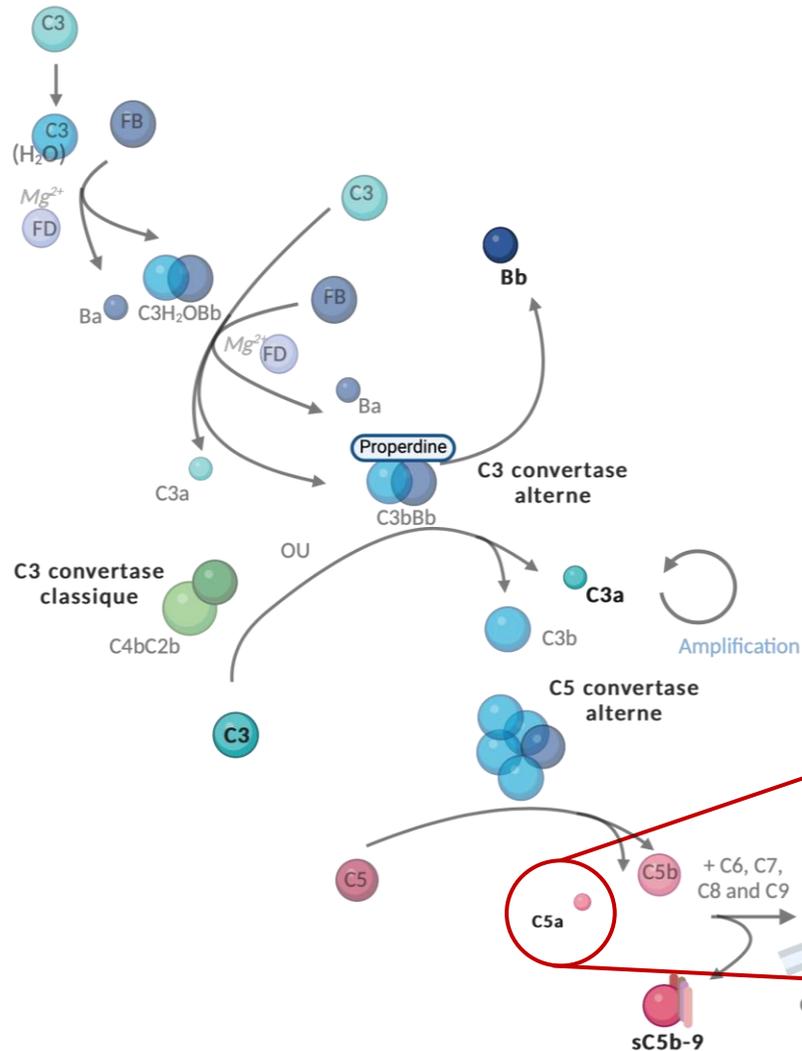
Hétérogénéité du profil d'activation systémique du complément au cours de la GC3



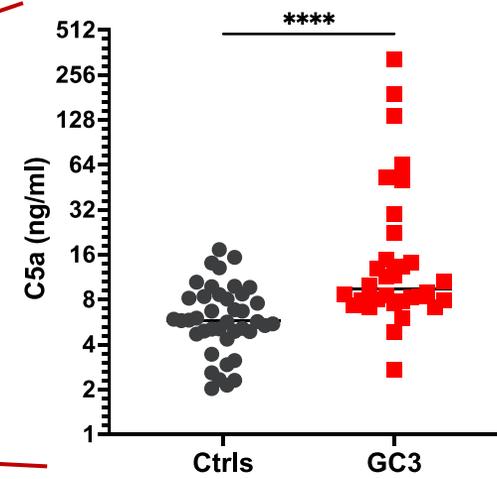
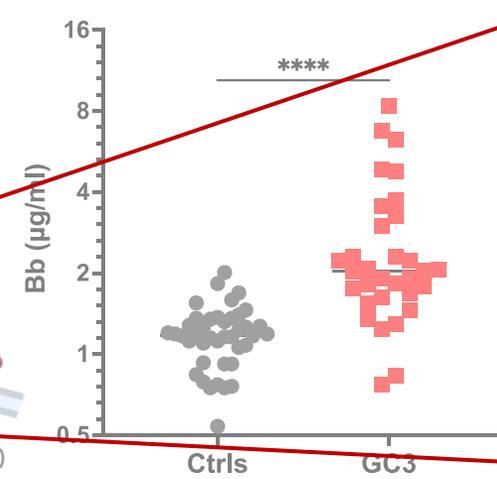
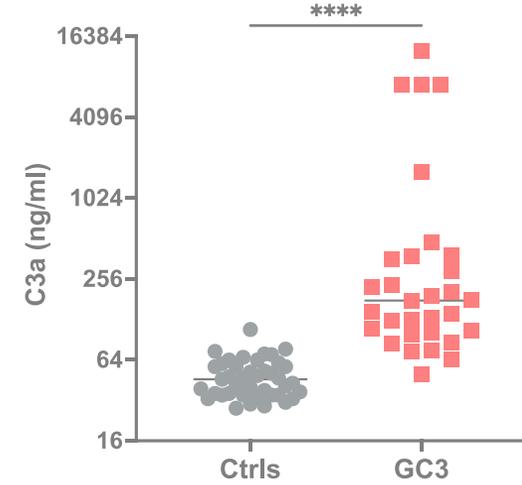
ELISA multiplex
 N= 41 contrôles sains,
 N= 89 GC3 (32 pour les fragments)



Hétérogénéité du profil d'activation systémique du complément au cours de la GC3



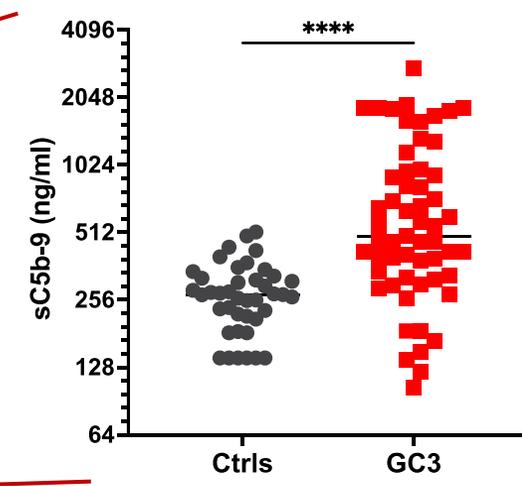
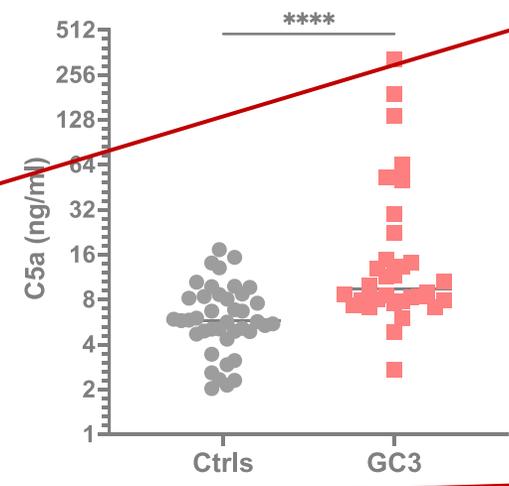
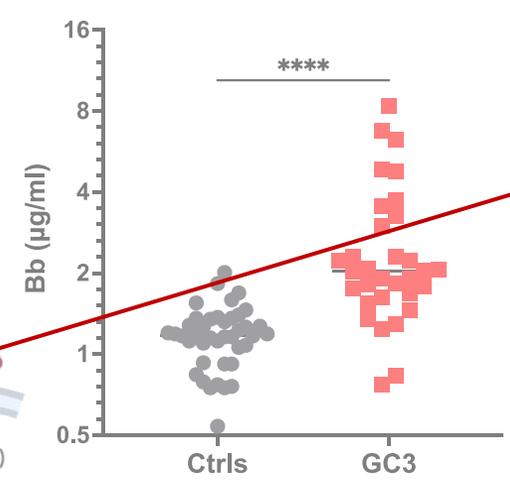
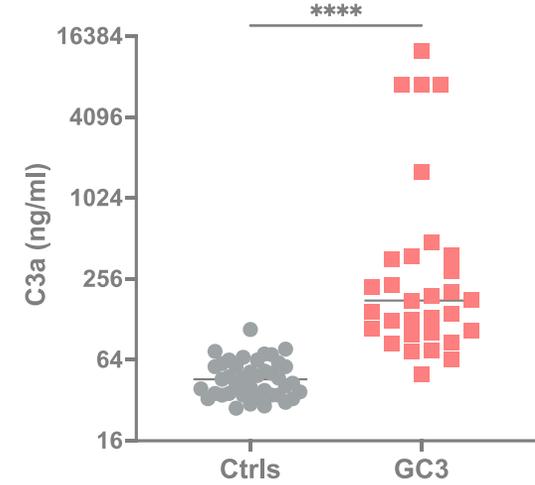
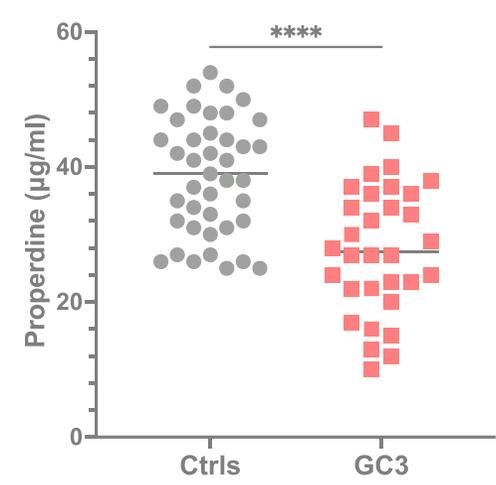
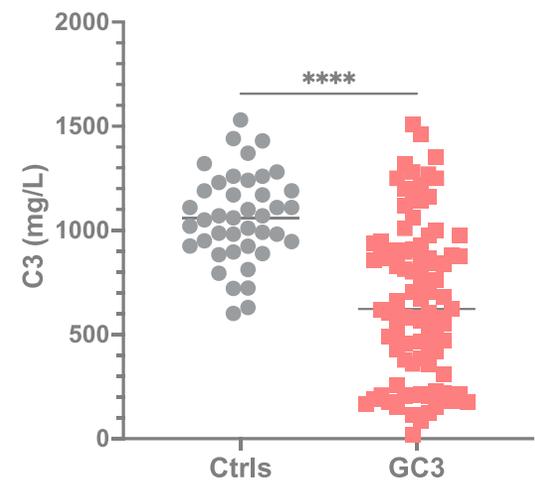
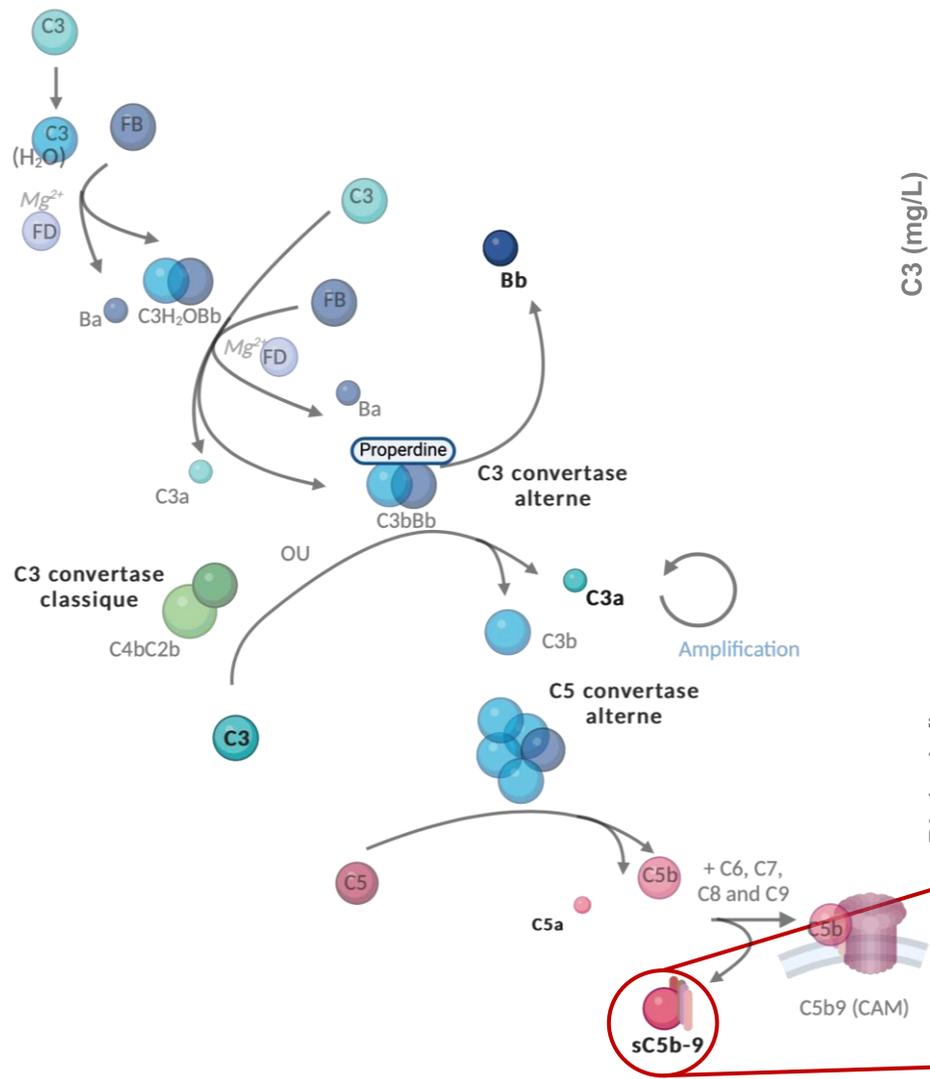
ELISA multiplex
 N= 41 contrôles sains,
 N= 89 GC3 (32 pour les fragments)



Hétérogénéité du profil d'activation systémique du complément au cours de la GC3



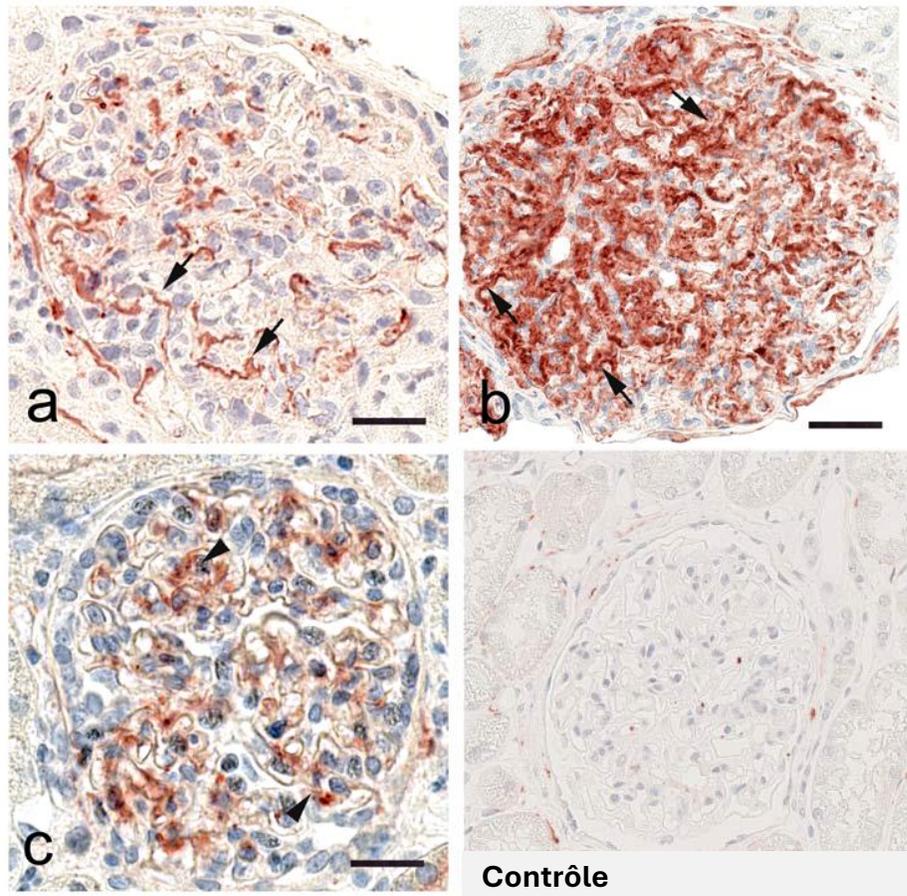
ELISA multiplex
 N= 41 contrôles sains,
 N= 89 GC3 (32 pour les fragments)



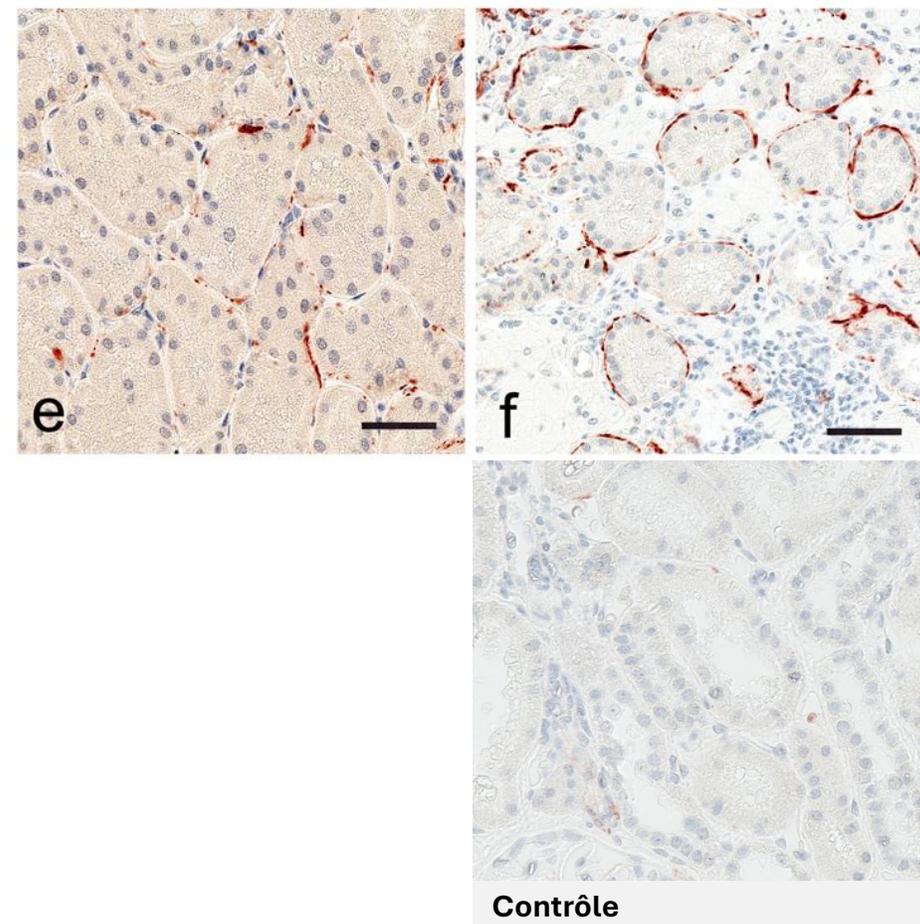
Etude de l'activation de la voie finale commune du complément dans les reins de GC3

Immunohistochimie

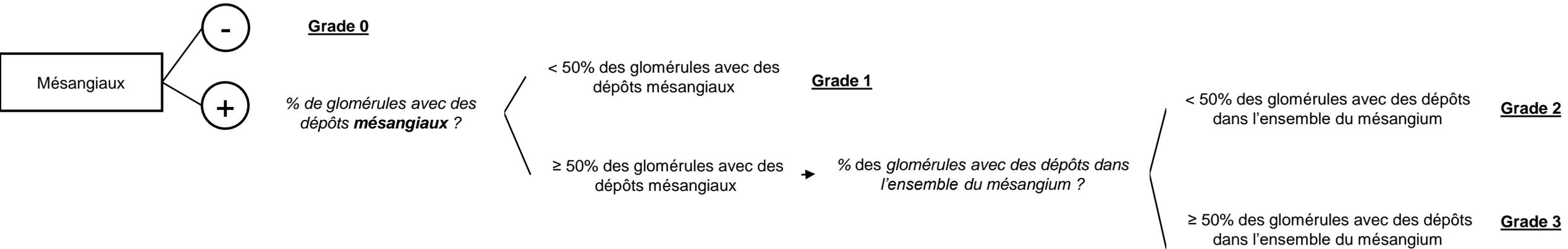
Exemples de dépôts glomérulaires de C5b-9 dans des biopsies de GC3



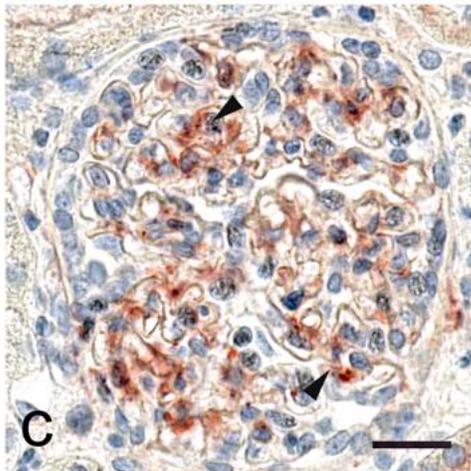
Exemples de dépôts interstitiels de C5b-9 dans des biopsies de GC3



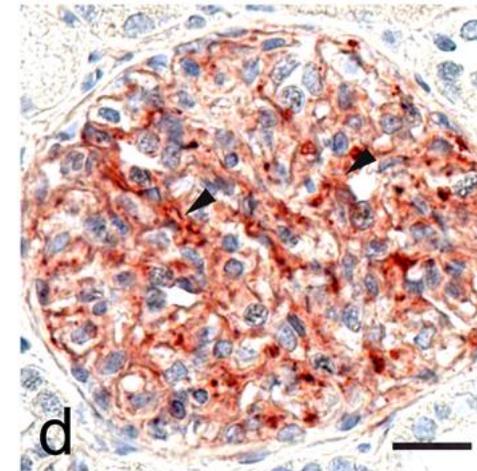
Mise au point d'une gradation semi-quantitative des dépôts intra-rénaux de C5b-9 : mésangium



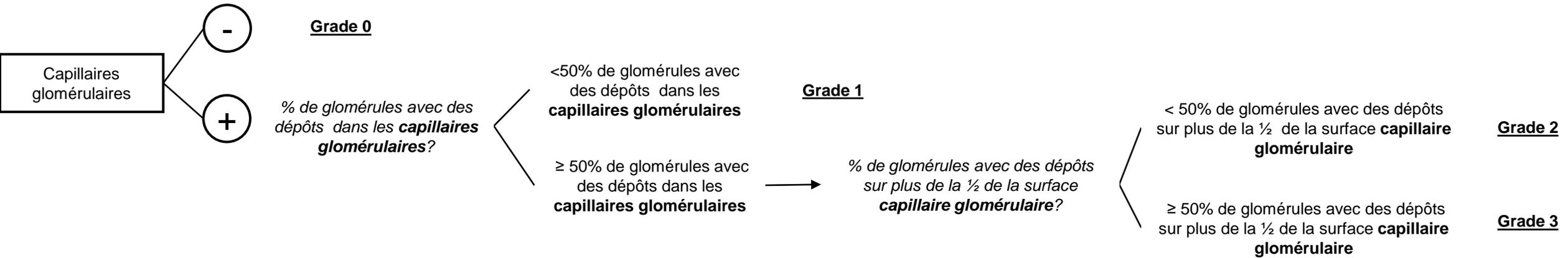
Dépôts mésangiaux intéressant une partie du mésangium



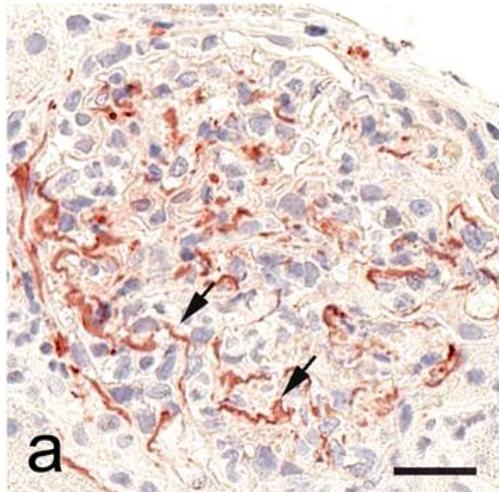
Dépôts mésangiaux intéressant l'ensemble du mésangium



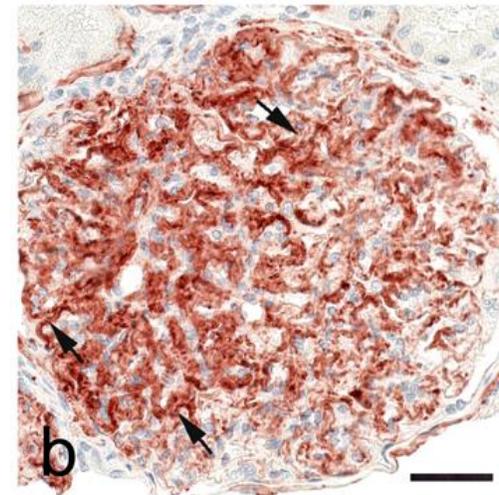
Mise au point d'une gradation semi-quantitative des dépôts intra-rénaux de C5b-9 : paroi capillaire glomérulaire



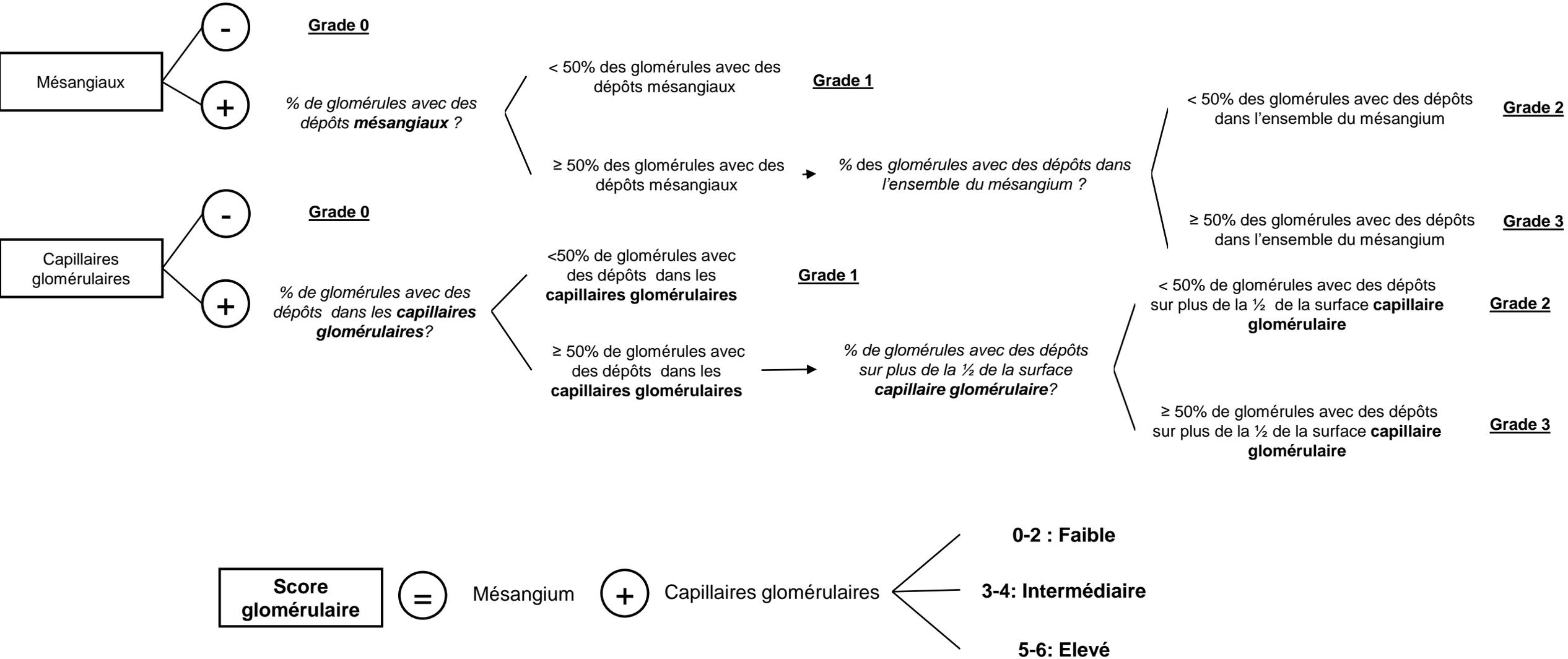
Dépôts sur moins de la ½ de la surface capillaire glomérulaire



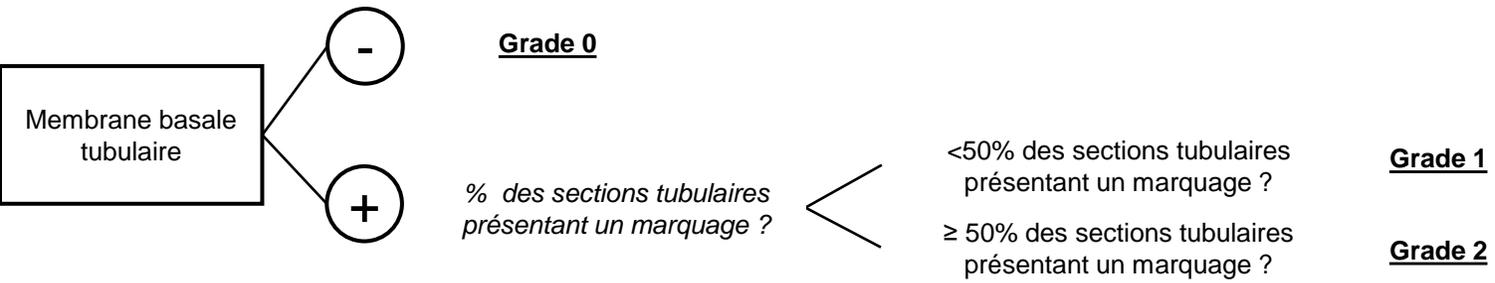
Dépôts sur plus de la ½ de la surface capillaire glomérulaire



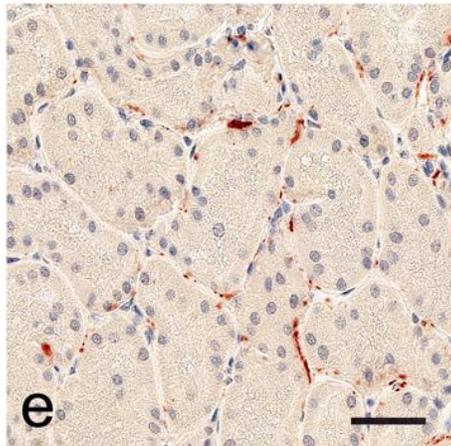
Mise au point d'une gradation semi-quantitative des dépôts intra-rénaux de C5b-9 : score glomérulaire



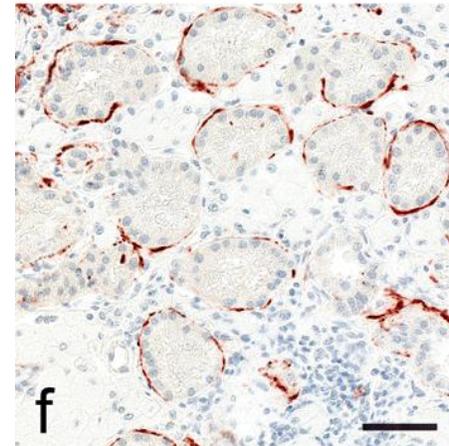
Mise au point d'une gradation semi-quantitative des dépôts intra-rénaux de C5b-9 : membrane basale tubulaire



Dépôts sur <50% des sections tubulaires

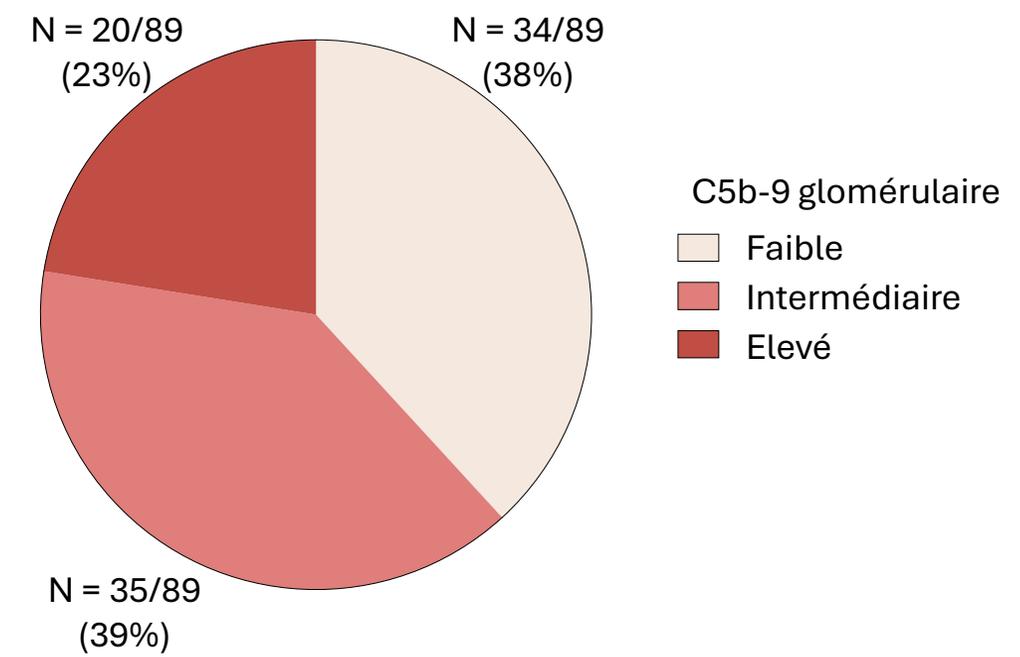
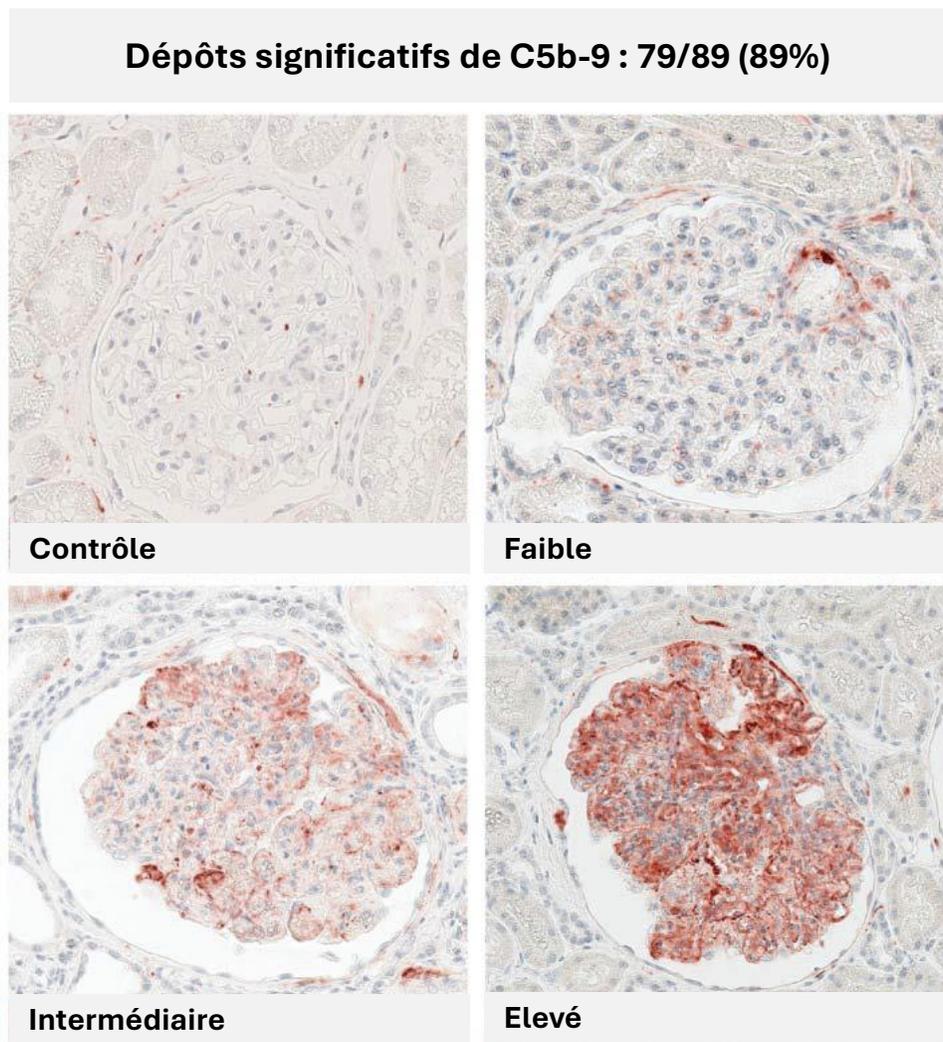


Dépôts sur ≥ 50% des sections tubulaires



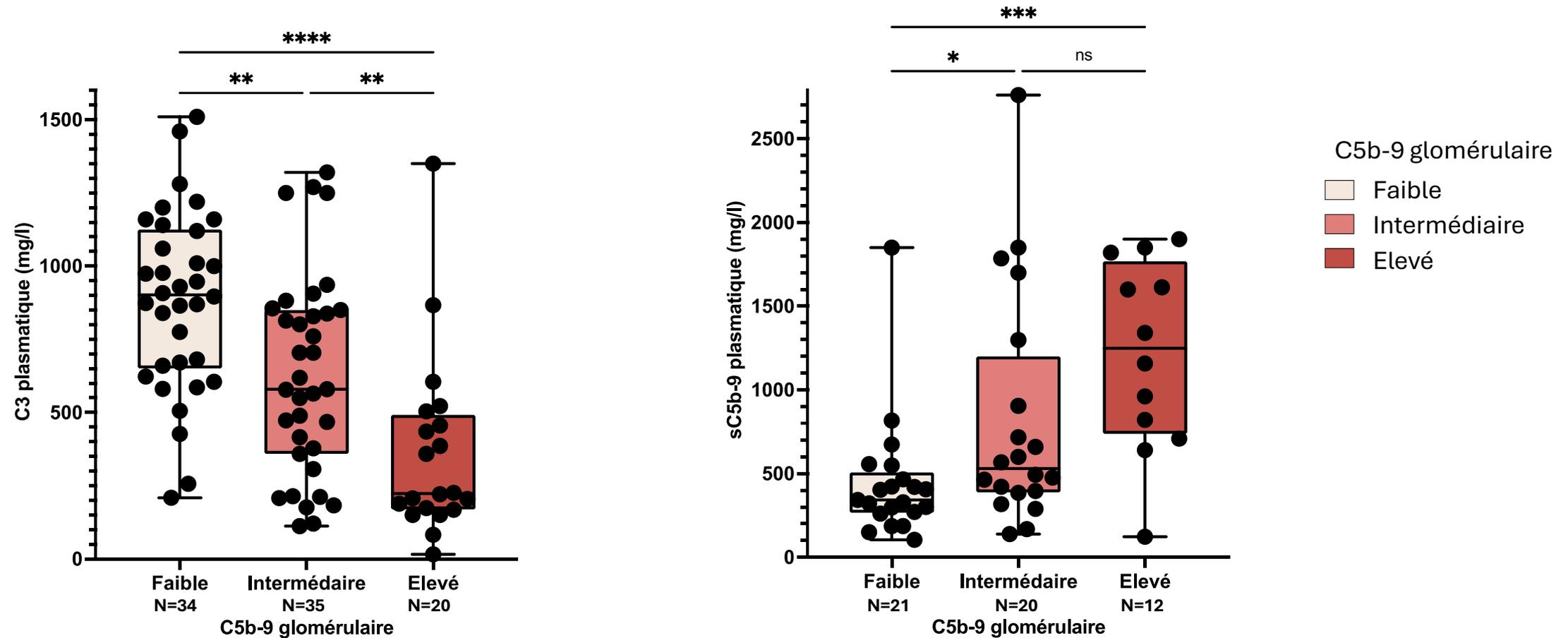
Activation de la voie finale commune du complément dans la majorité des reins de GC3

Immunohistochimie

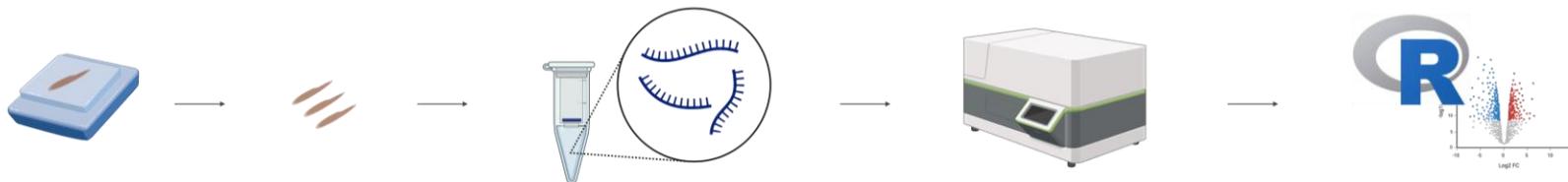


L'activation systémique et intra-rénale du complément sont liées

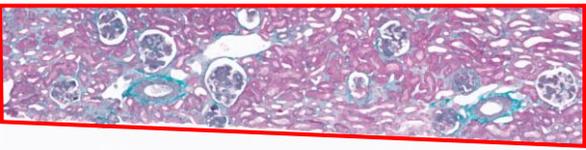
Niveaux de C3 et sC5b-9 plasmatiques selon l'importance des dépôts glomérulaires de C5b-9 (N=89)



Il existe une sur-expression intra-rénale de gènes immuns au cours de la GC3



Extraction d'ARN à partir de biopsies rénales totales, analyse transcriptomique, Nanostring nCounter

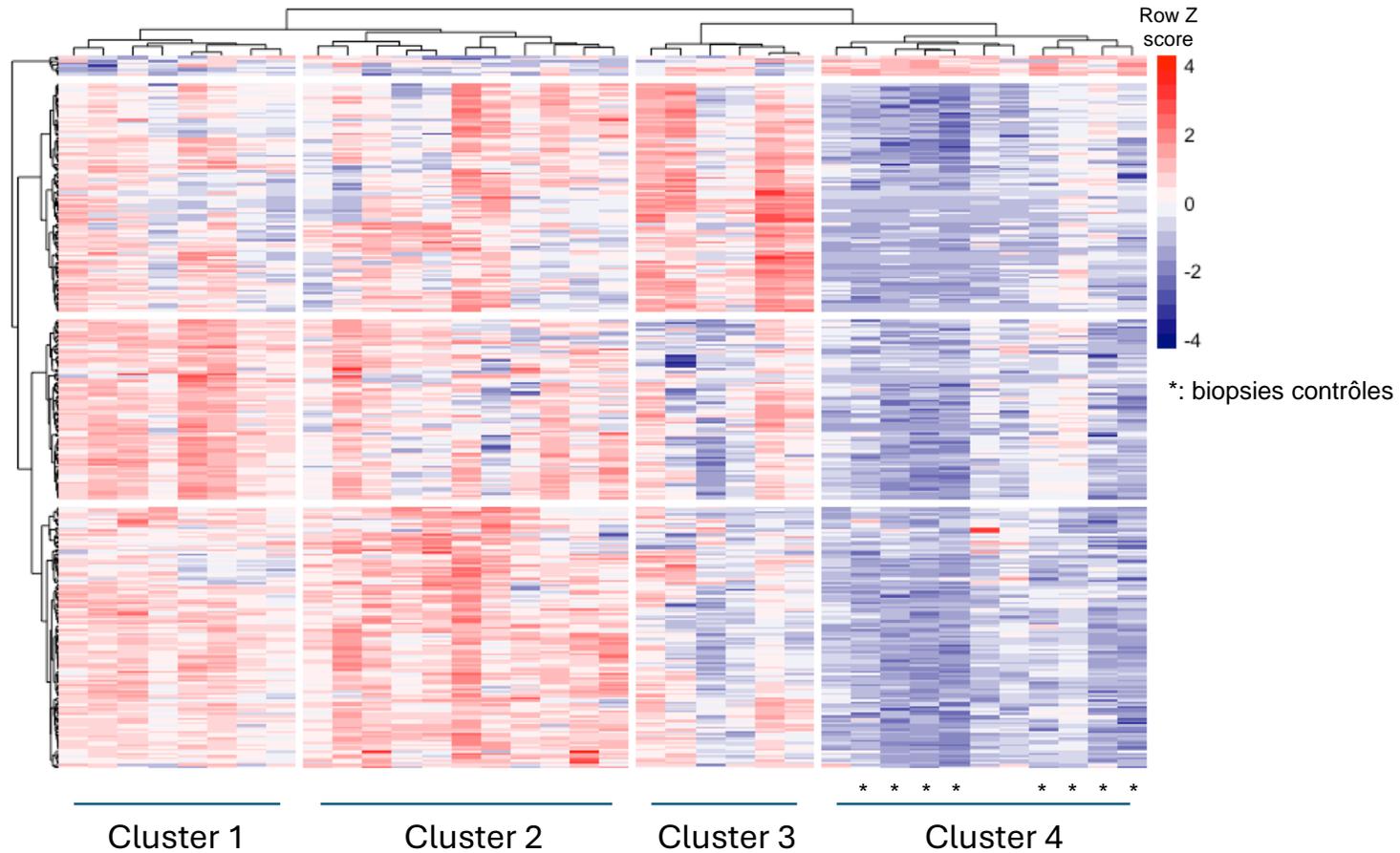


Gènes différentiellement exprimés dans les biopsies rénales de GC3 (N=28) vs les contrôles (maladies des membranes basales fines, N=8)



Hétérogénéité du profil d'expression des gènes de l'immunité au sein des GC3

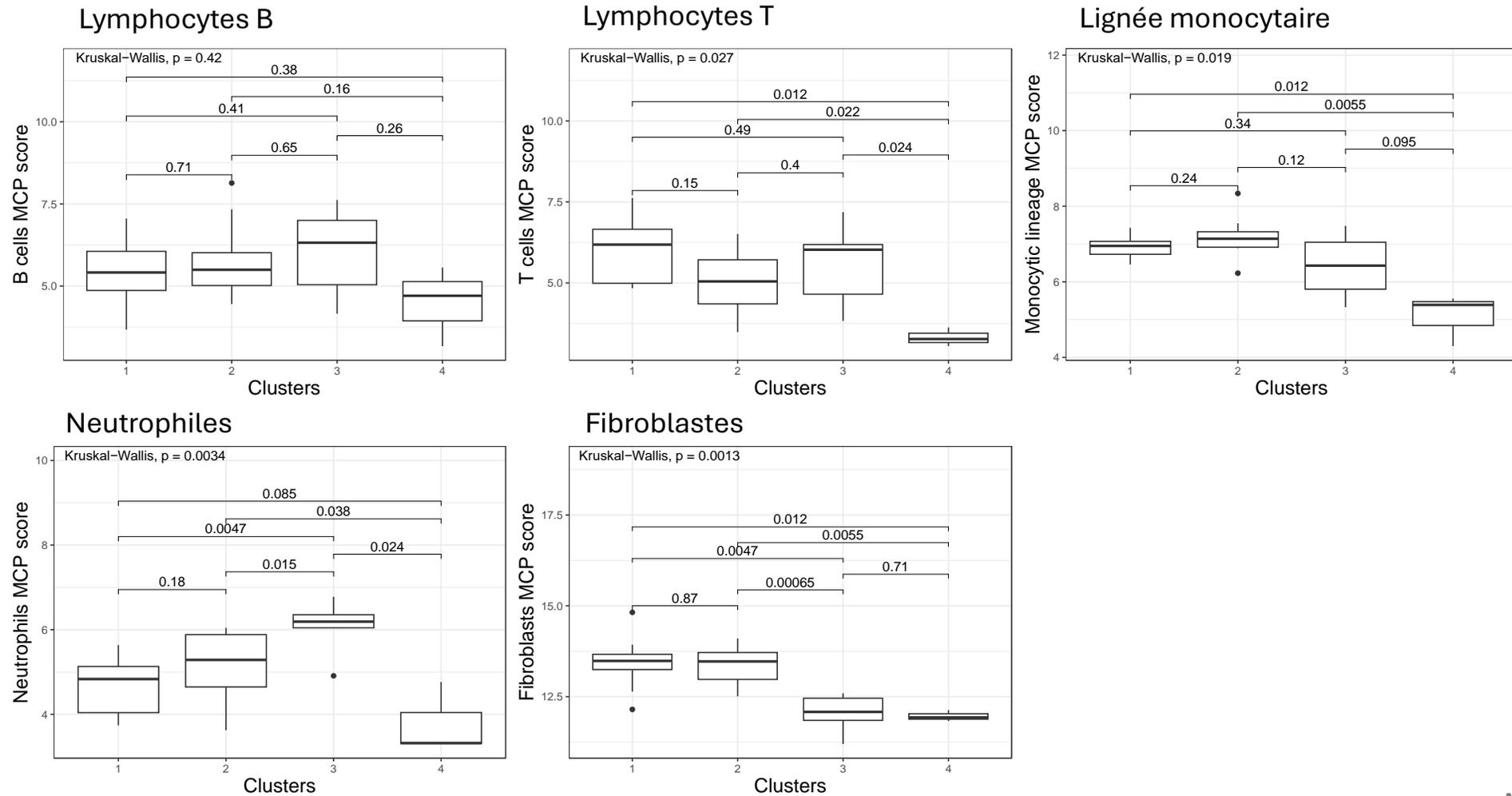
Analyse en cluster non supervisée de la signature transcriptomique des GC3 (N=28) et contrôles (N=8)



Déconvolution de la composition de l'infiltrat immun dans les reins de GC3

MCP Counter: Becht
Genome Biology 2016

Déconvolution des données de transcriptomique par score MCP Counter



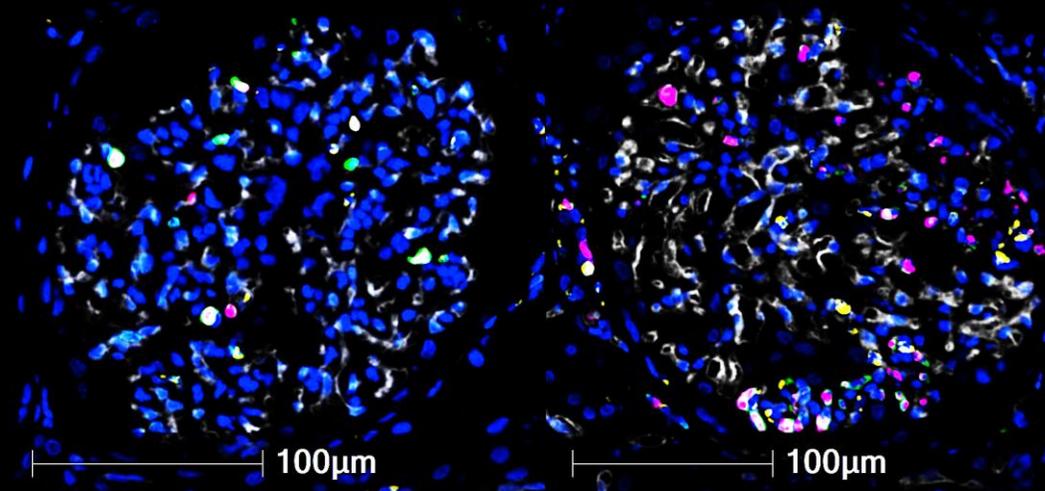
Composition de l'infiltrat immun dans les compartiments glomérulaires et interstitiels



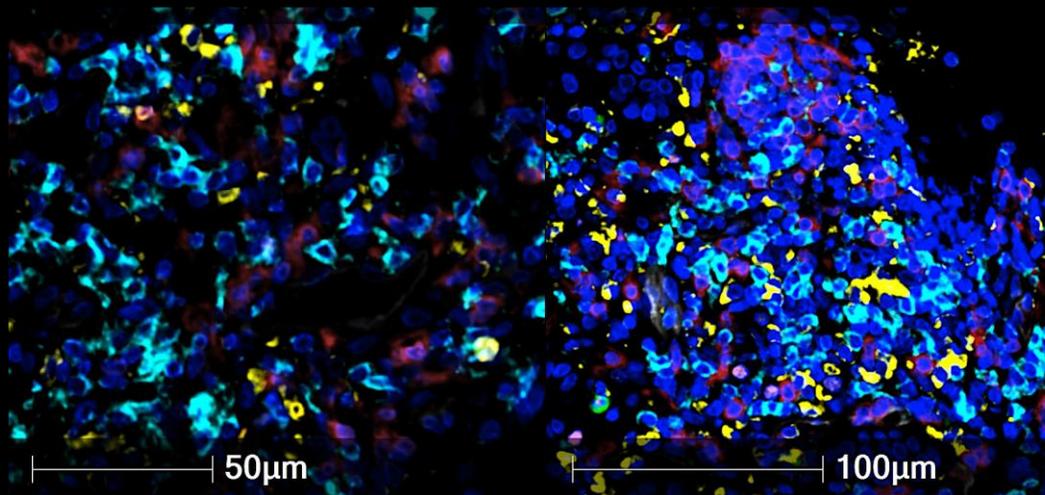
CD68 CD66b C5aR1 CD3 CD20 MUM1 CD34 DAPI

IF multiplex, Opal

Glomérules



Interstitium

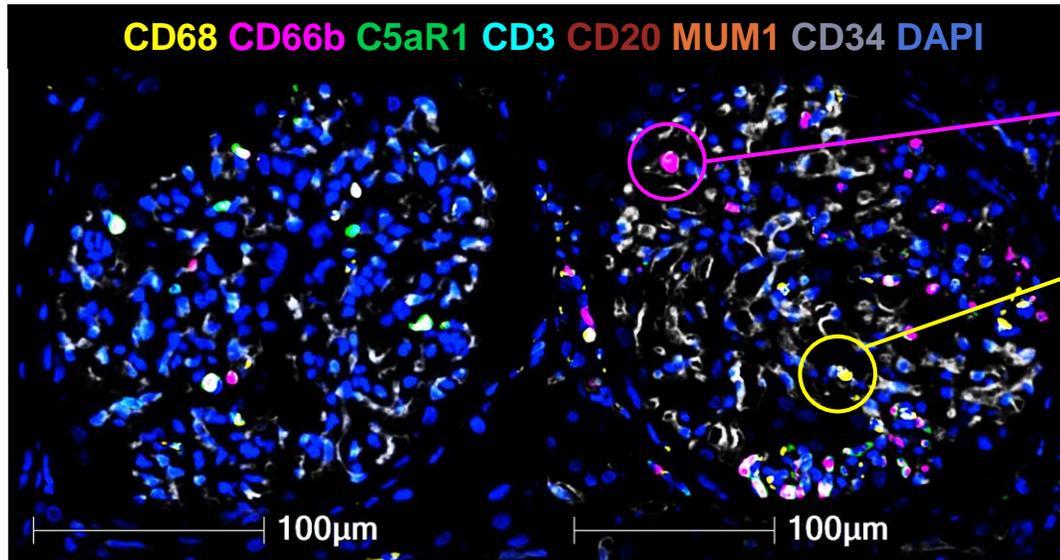


- CD68 <> Macrophages
- CD66b <> Neutrophiles
- CD3 <> Lymphocytes T
- CD20 <> Lymphocytes B
- MUM1 <> Plasmocytes
- C5aR1 <> Récepteur au C5a
- CD34 <> Cellules endothéliales
- DAPI <> Noyaux

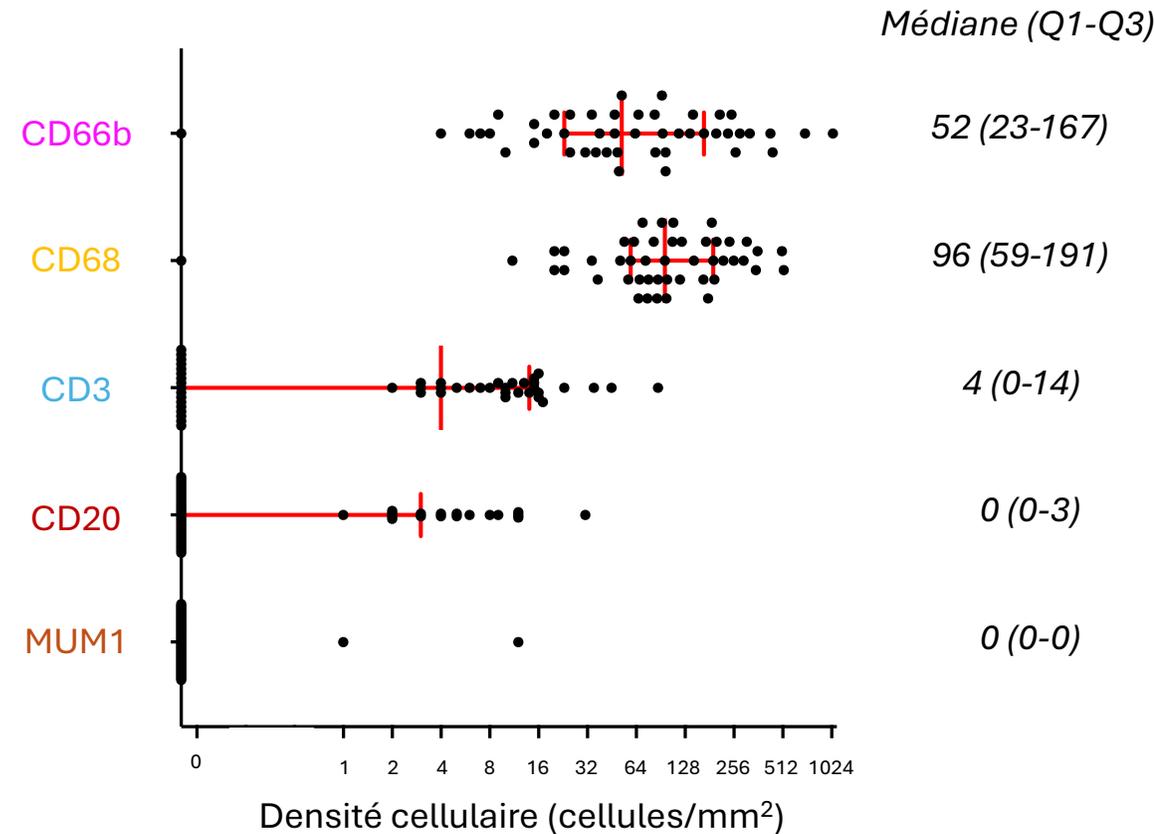
Les glomérules sont principalement infiltrés par des neutrophiles et des macrophages



Glomérules



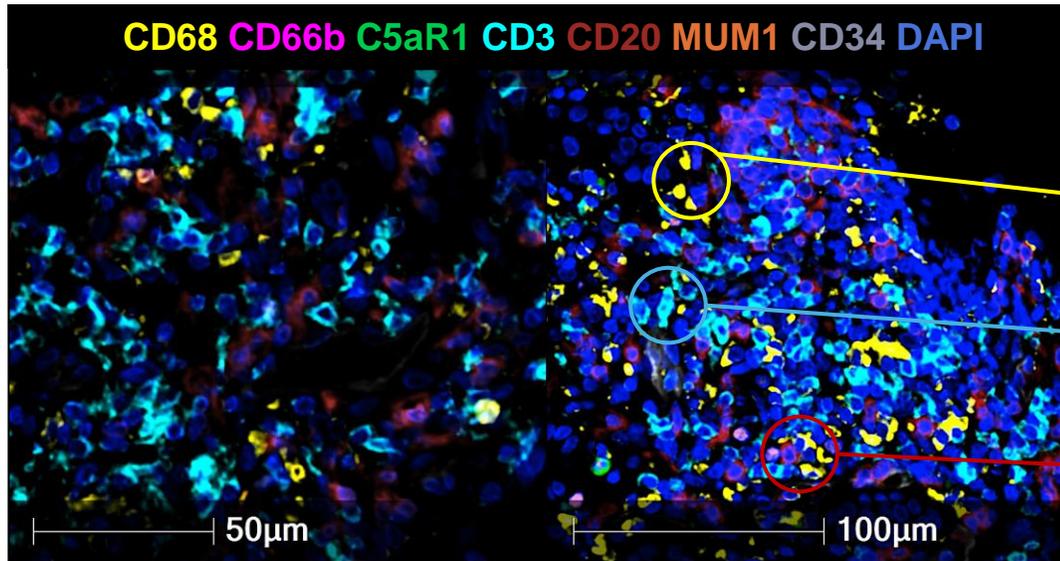
Densité des populations immunes dans les glomérules de N= 47 biopsies de GC3



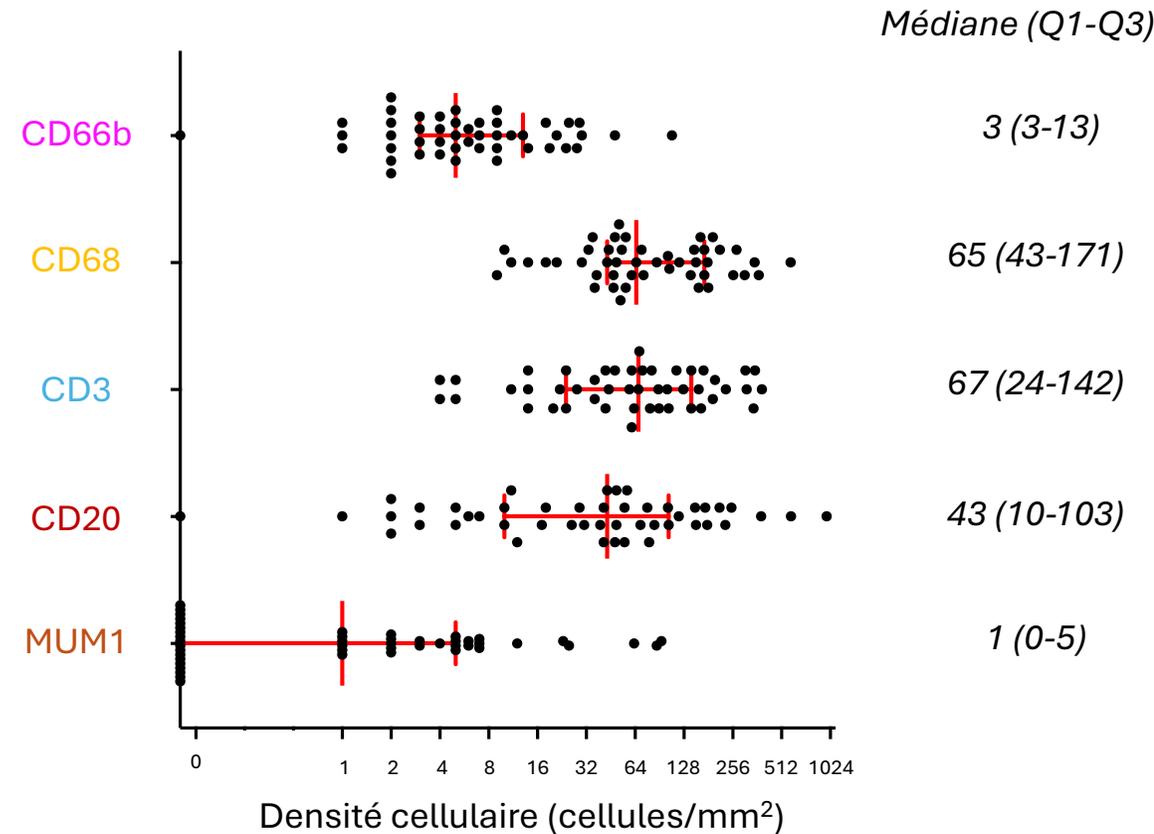
Les interstitia sont principalement infiltrés par des macrophages, des lymphocytes T et B

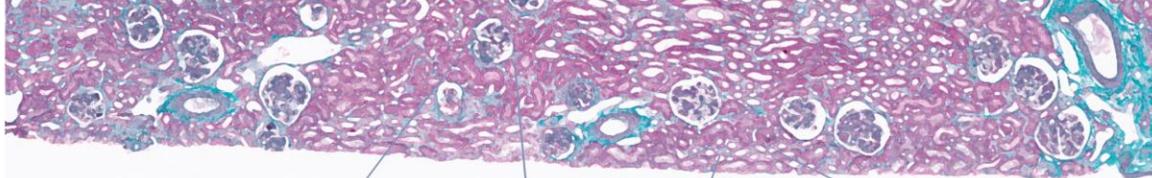


Interstitium



Densité des populations immunes dans les interstitia de N= 47 biopsies de GC3

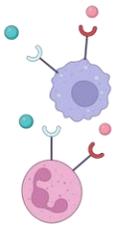




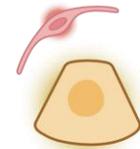
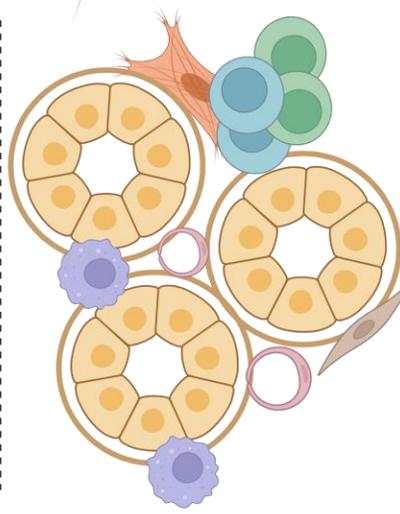
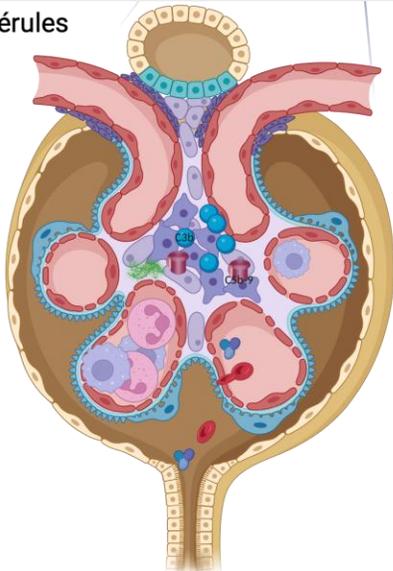
1 **Compartmentalisation du recrutement immun intra-rénal au cours de la GC3**

Recrutement majoritaire de macrophages et neutrophiles dans les glomérules

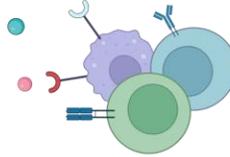
Recrutement majoritaire de macrophages, lymphocytes B et T dans l'interstitium



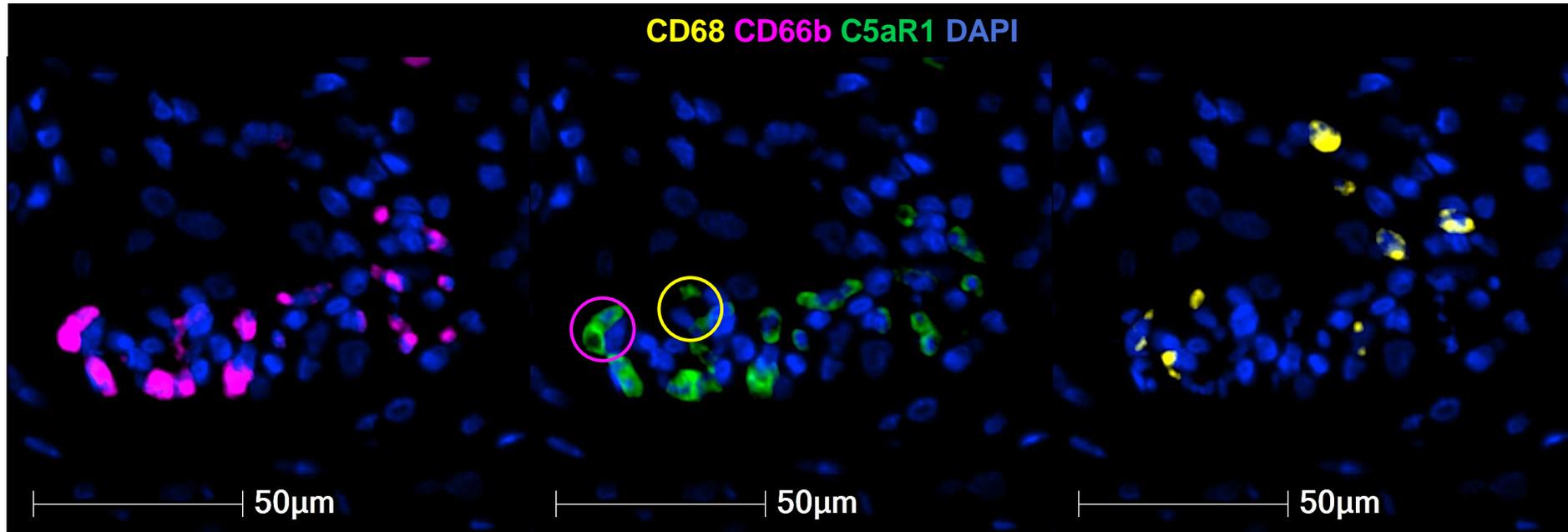
*Chemokines?
Ligands de surface ?
Régulation de l'activation du
complément?*



*Chemokines?
Ligands de surface ?
Régulation de l'activation du
complément?*



Expression de C5aR1 par les populations immunes



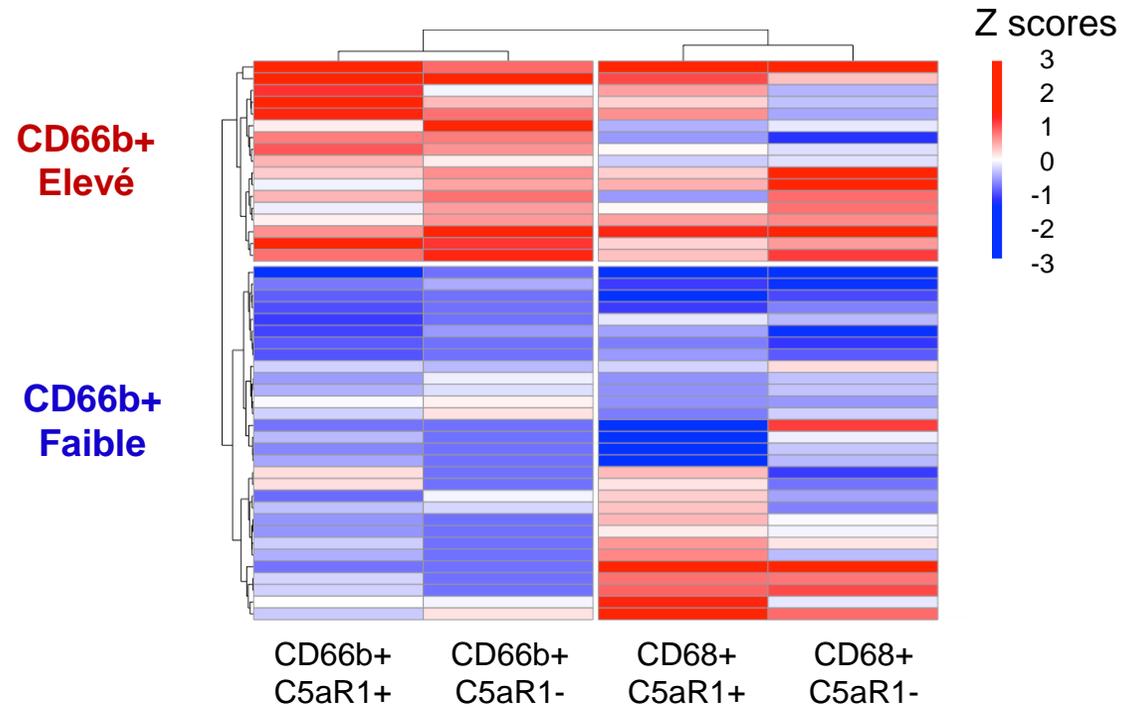
80% des CD66b+ expriment C5aR1

20% des CD68+ expriment C5aR1

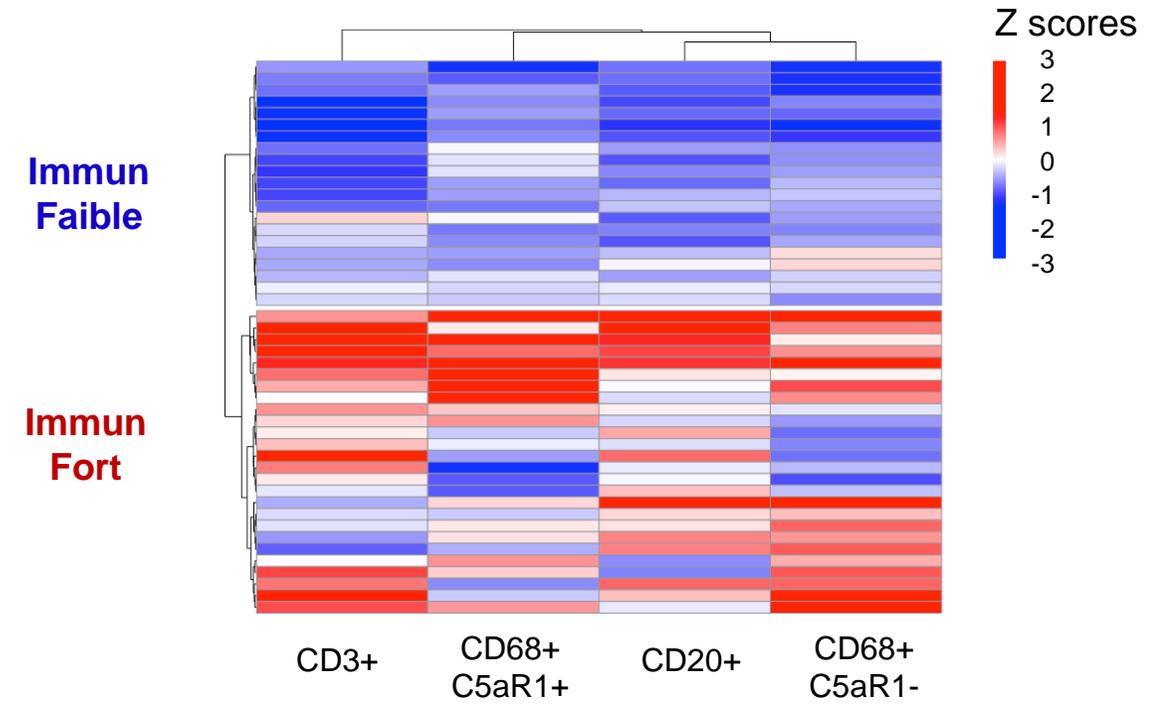
Différents profils d'infiltrats inflammatoires interstitiels et glomérulaires au sein des GC3



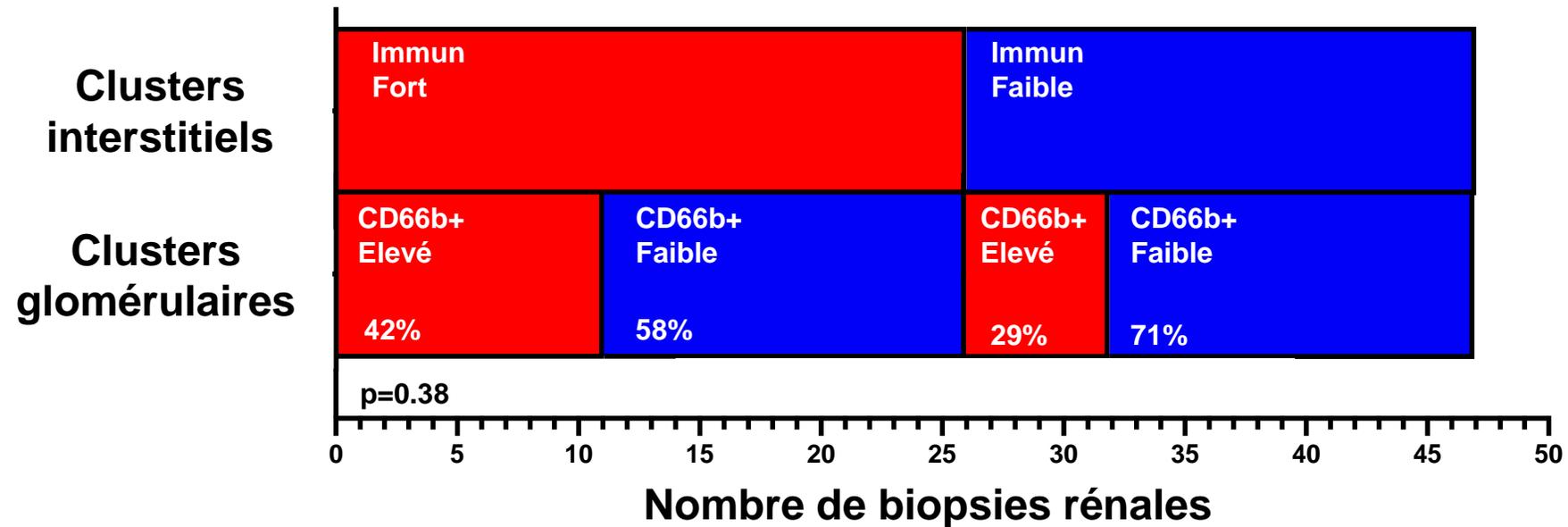
Regroupement non supervisé de biopsies rénales sur l'infiltration des cellules immunitaires glomérulaires (N=47)



Regroupement non supervisé de biopsies rénales sur l'infiltration des cellules immunitaires interstitielles (N=47)



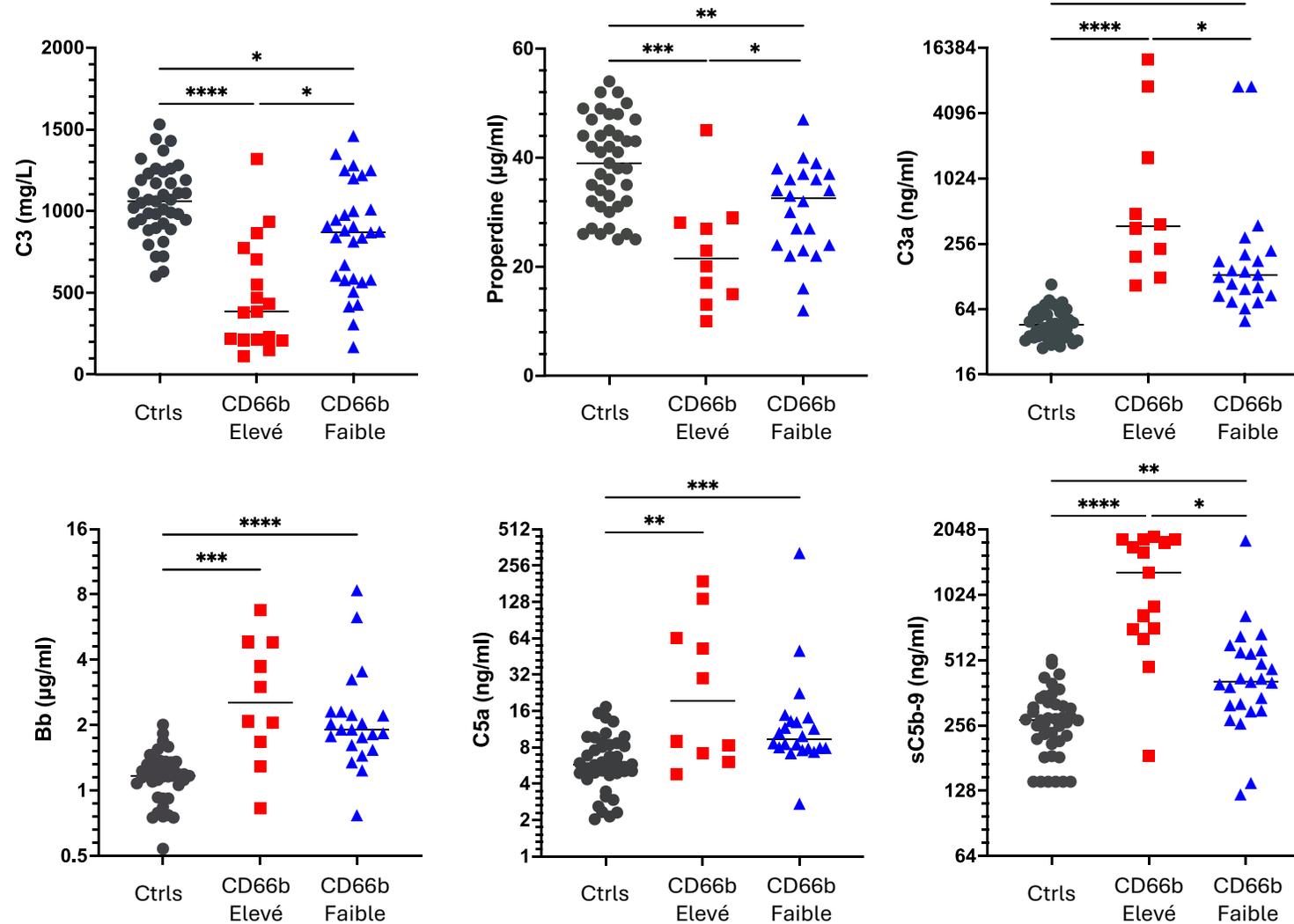
Il n'existe pas d'association entre les infiltrats glomérulaire et interstitiel



Le recrutement glomérulaire de neutrophiles est associé à une activation systémique plus importante du complément



Dosages des protéines et fragments de clivage du complément dans les groupes Glomérules CD66b Elevé (N=17*) vs Faible (N=30*) et contrôles sains (N=41)



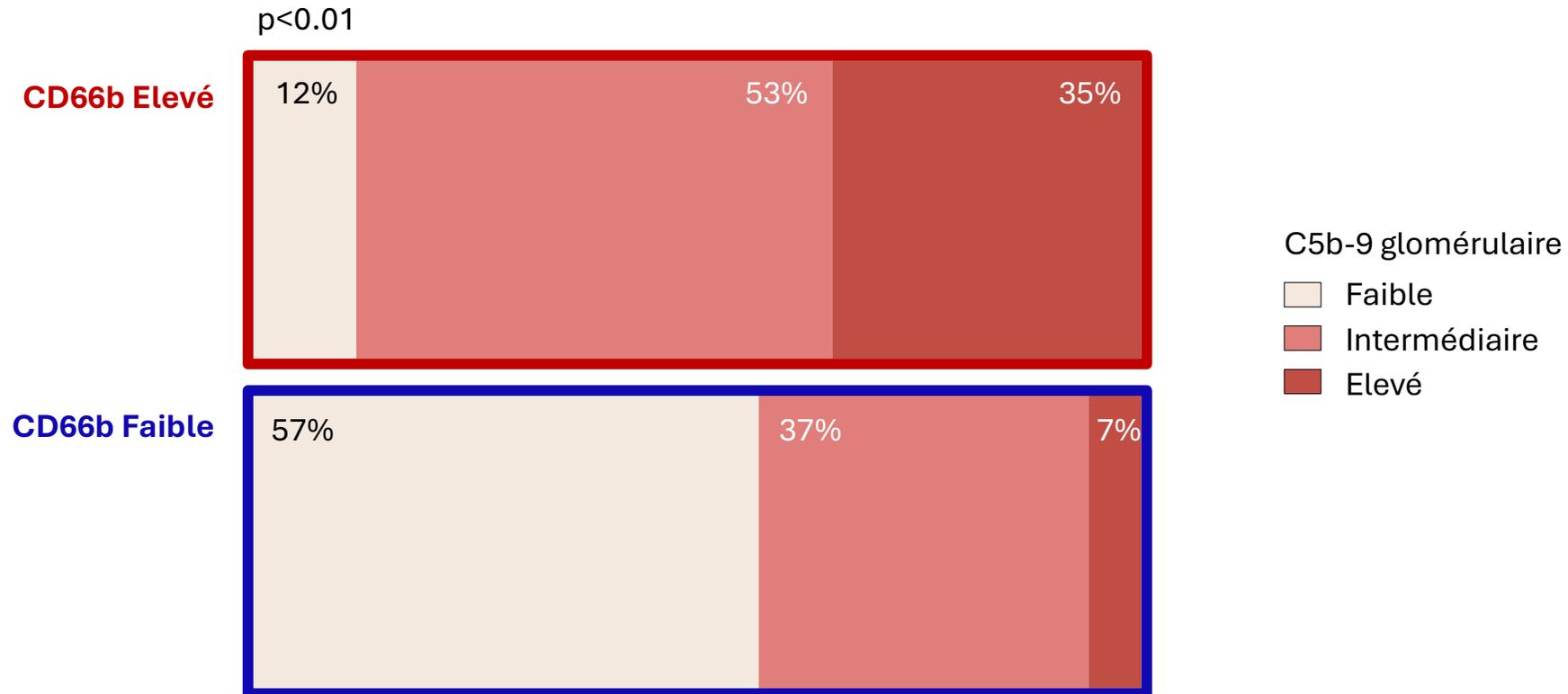
*pour les dosages de fragments N=10 et N=21 respectivement

- Groupes
- Contrôles sains
 - CD66b Elevé
 - ▲ CD66b Faible

Le recrutement glomérulaire de neutrophiles est associé à une activation locale plus importante du complément



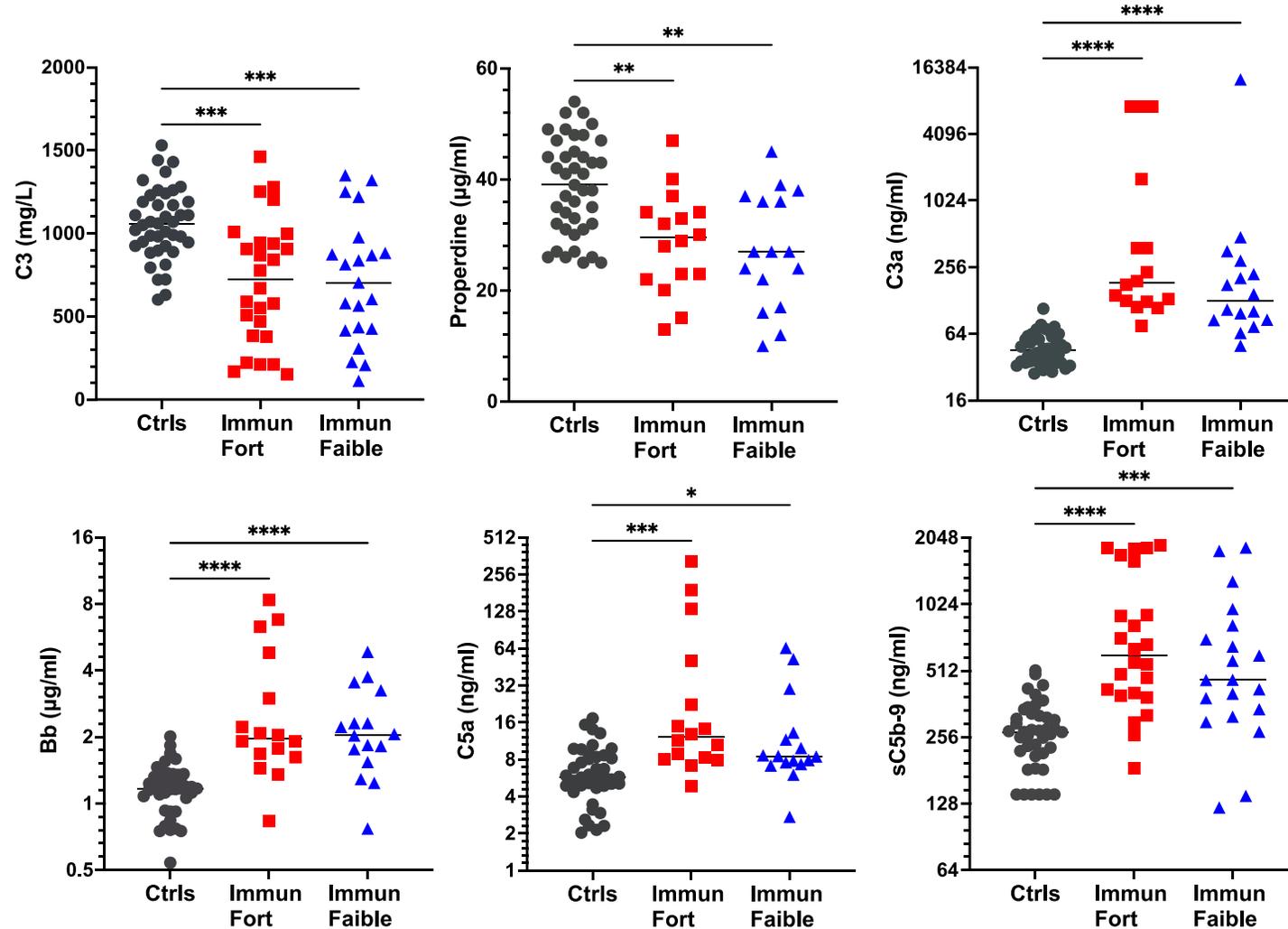
Répartition du C5b-9 glomérulaire dans les groupes
Glomérules CD66b Elevé (N=17) vs Faible (N=30)



La présence d'un infiltrat immun interstitiel ne semble pas liée à l'activation systémique du complément



Dosages des protéines et fragments de clivage du complément dans les groupes Interstitiel Immun Fort (N=26*) vs Faible (N=21*)



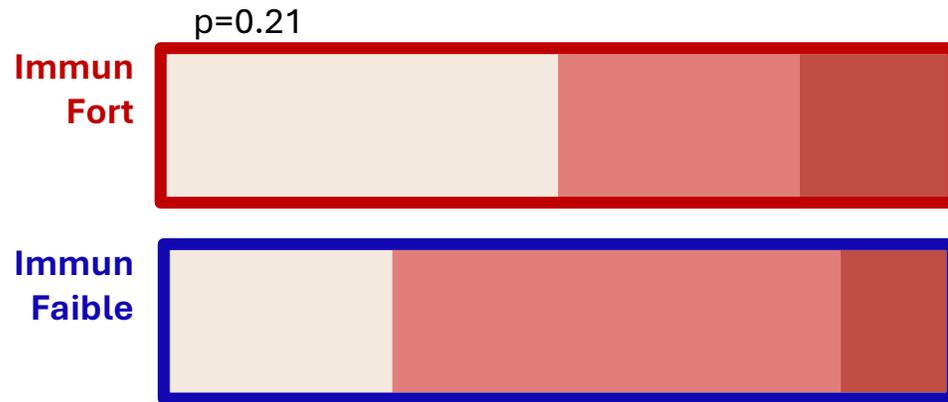
*pour les dosages de fragments N=16 et N=16 respectivement

- Groupes
- Contrôles sains
 - Immun Fort
 - ▲ Immun Faible

La présence d'un infiltrat immun interstitiel ne semble pas liée à l'activation locale du complément



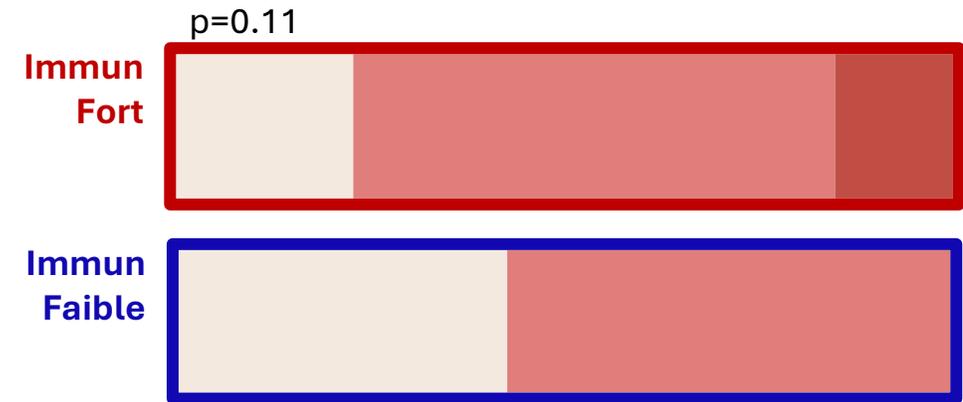
Répartition du C5b-9 glomérulaire dans les groupes Interstitiel Immun Fort (N=26) vs Faible (N=21)



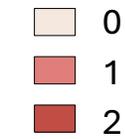
C5b-9 glomérulaire

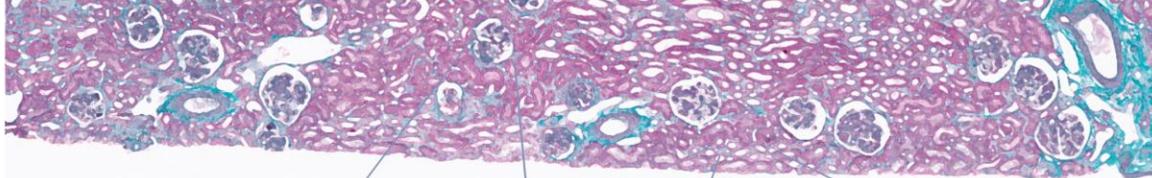


Répartition du C5b-9 interstitiel dans les groupes Interstitiel Immun Fort (N=26) vs Faible (N=21)



C5b-9 interstitiel

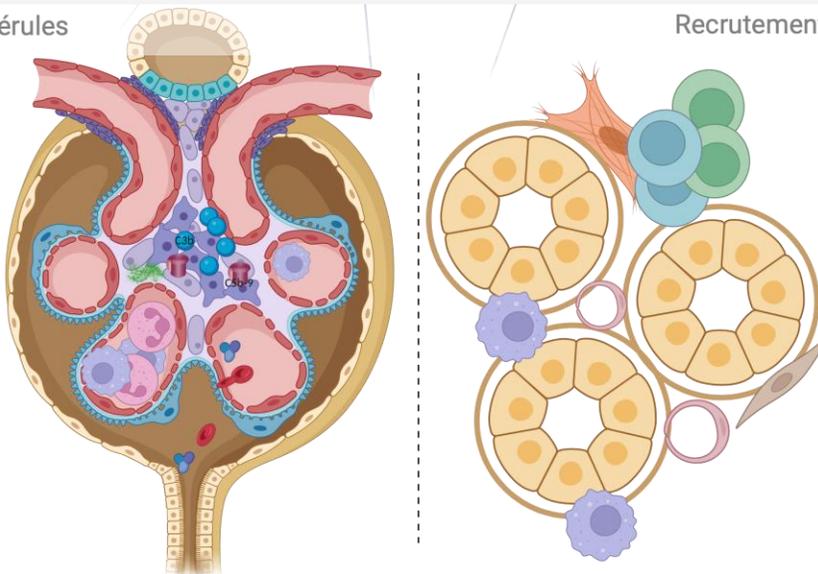
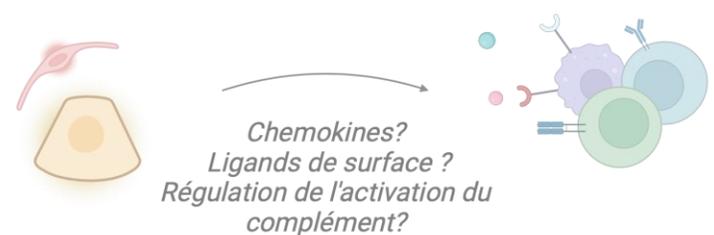




1 **Compartmentalisation du recrutement immunitaire intra-rénal au cours de la GC3**

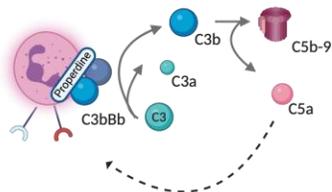
Recrutement majoritaire de macrophages et neutrophiles dans les glomérules

Recrutement majoritaire de macrophages, lymphocytes B et T dans l'interstitium



2 **Lien entre recrutement glomérulaire de neutrophiles et activation intense de la VA et VFC du complément**

Amplification locale glomérulaire de l'activation du complément en cas de recrutement neutrophilique?

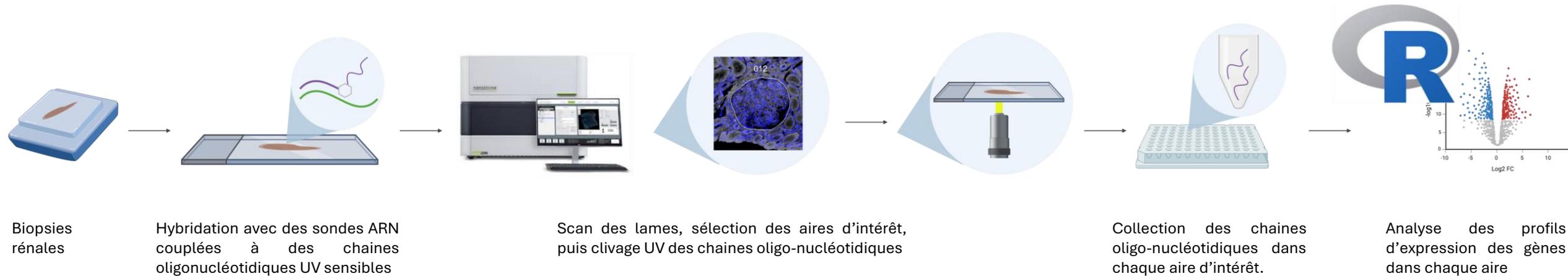


?

Analyse transcriptomique spatiale des glomérules et interstitia



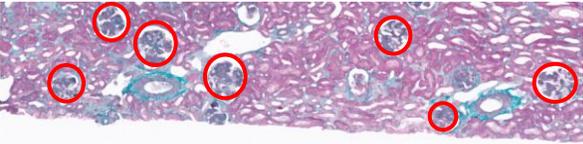
Transcriptomique spatiale, GeoMx



L'infiltrat glomérulaire neutrophilique est associé à une signature suggérant un phénotype mésangial modifié



Transcriptomique spatiale, GeoMx



Gènes différentiellement exprimés dans les glomérules des groupes CD66b Fort (N=6) vs CD66b Faible (N=6)

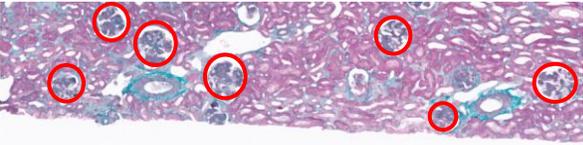


Contact et phénotype des neutrophiles

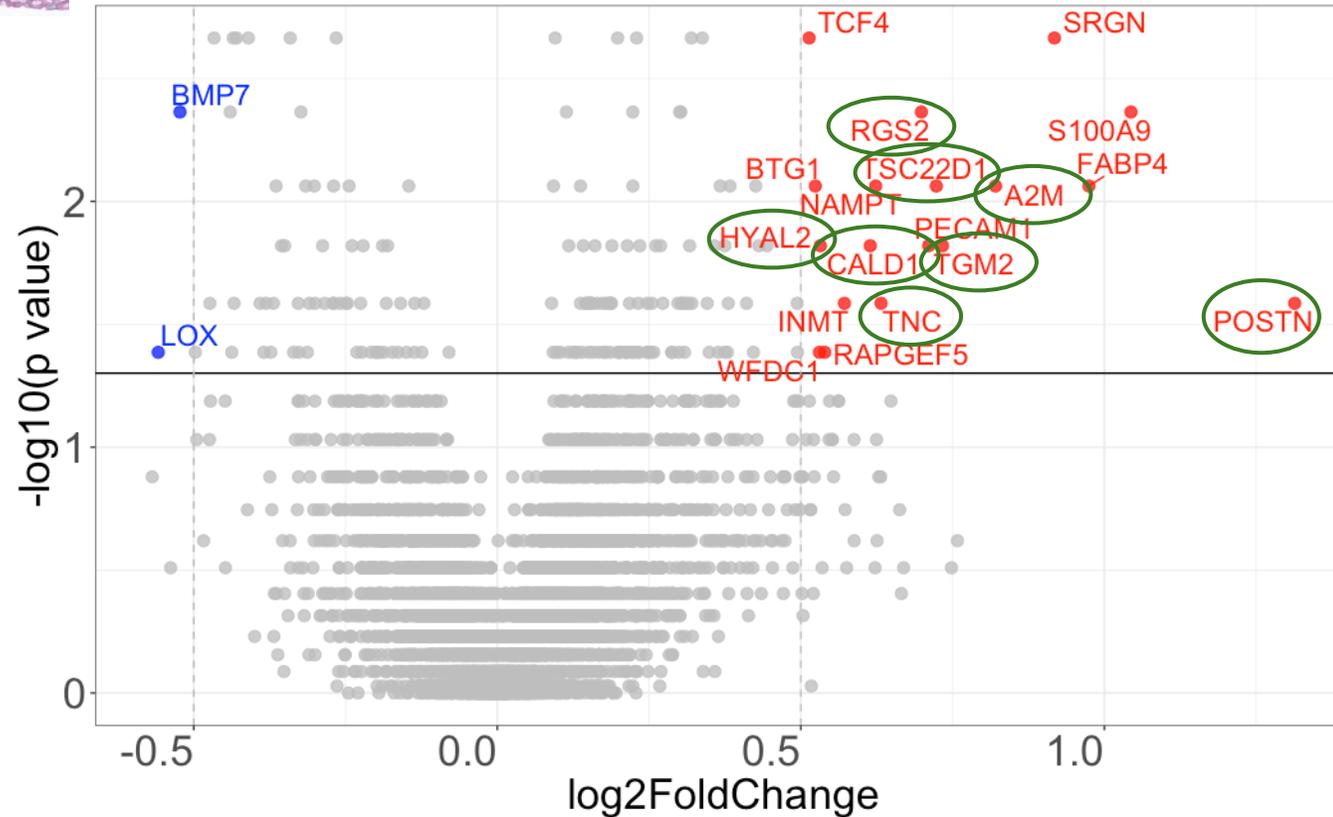
L'infiltrat glomérulaire neutrophilique est associé à une signature suggérant un phénotype mésangial modifié



Transcriptomique spatiale, GeoMx



Gènes différentiellement exprimés dans les glomérules des groupes CD66b Fort (N=6) vs CD66b Faible (N=6)

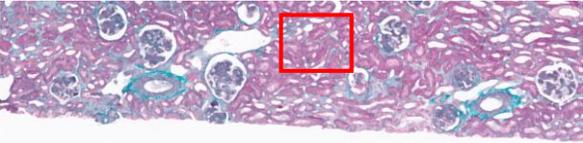


Evolution vers un phénotype myofibroblastique des cellules mésangiales

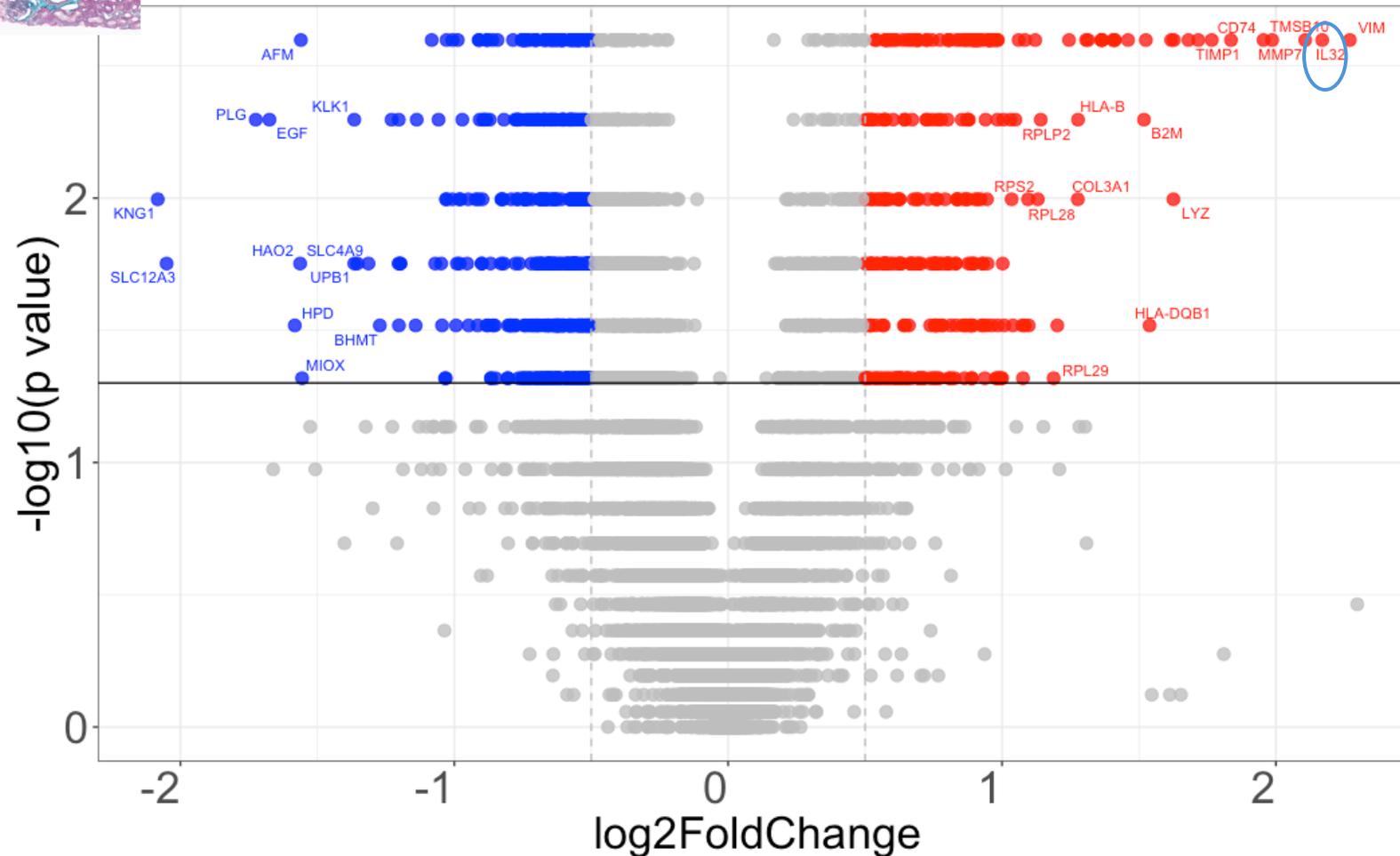
L'infiltrat inflammatoire interstitiel est associé à une up régulation d'acteurs pro-inflammatoires et pro-fibrotiques



Transcriptomique spatiale, GeoMx



Gènes différentiellement exprimés dans les interstices des groupes Immun Fort (N=5) vs Faible (N=7)

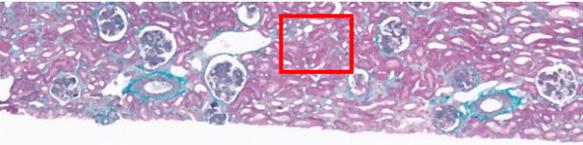


Recrutement de populations immunes

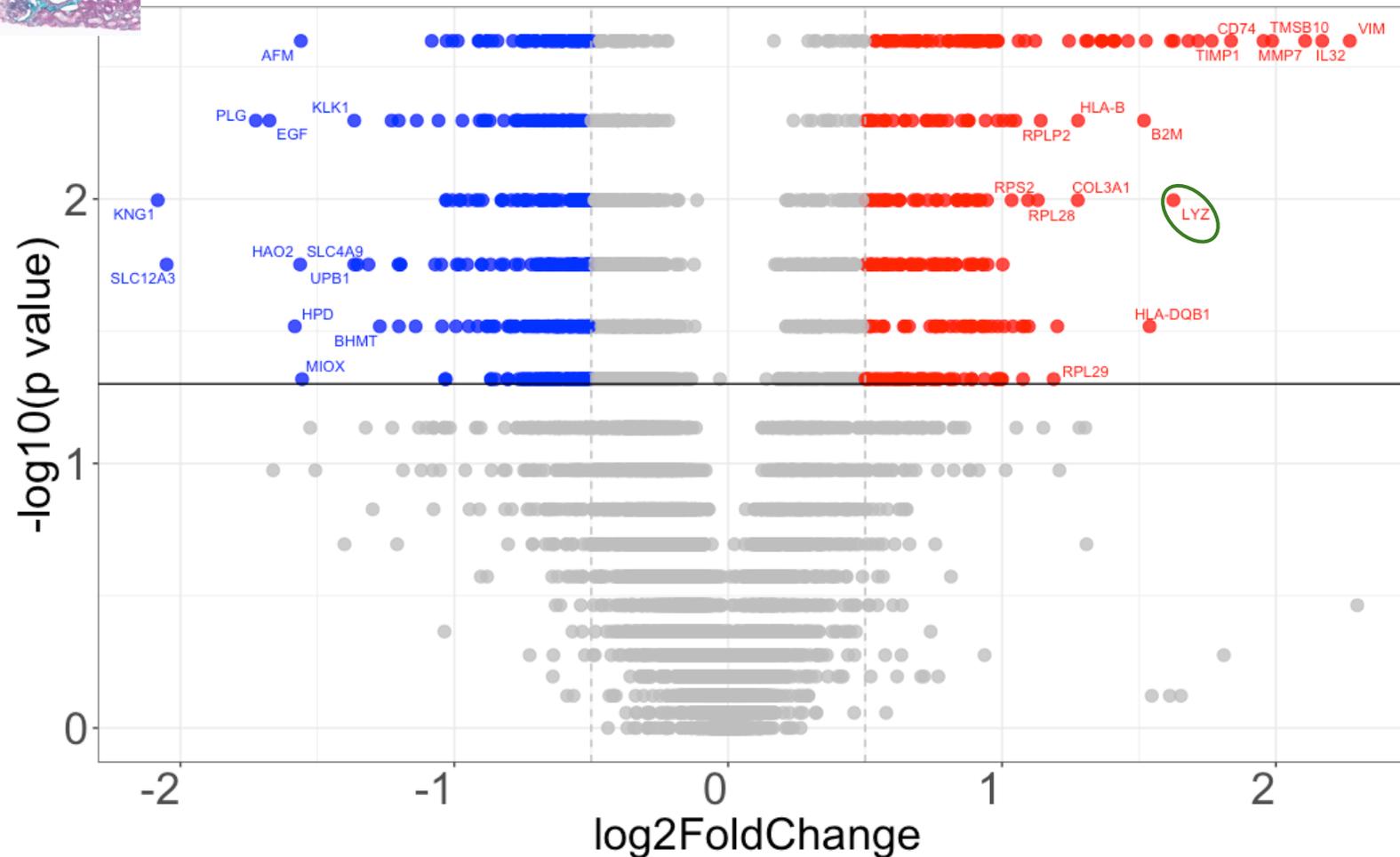
L'infiltrat inflammatoire interstitiel est associé à une up régulation d'acteurs pro-inflammatoires et pro-fibrotiques



Transcriptomique spatiale, GeoMx



Gènes différentiellement exprimés dans les interstices des groupes Immunité Forte (N=5) vs Faible (N=7)

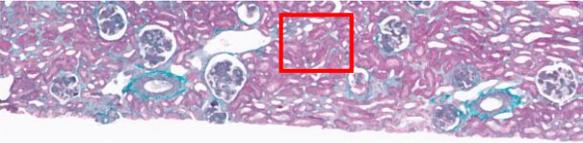


Médiateurs pro-inflammatoires et profibrotiques

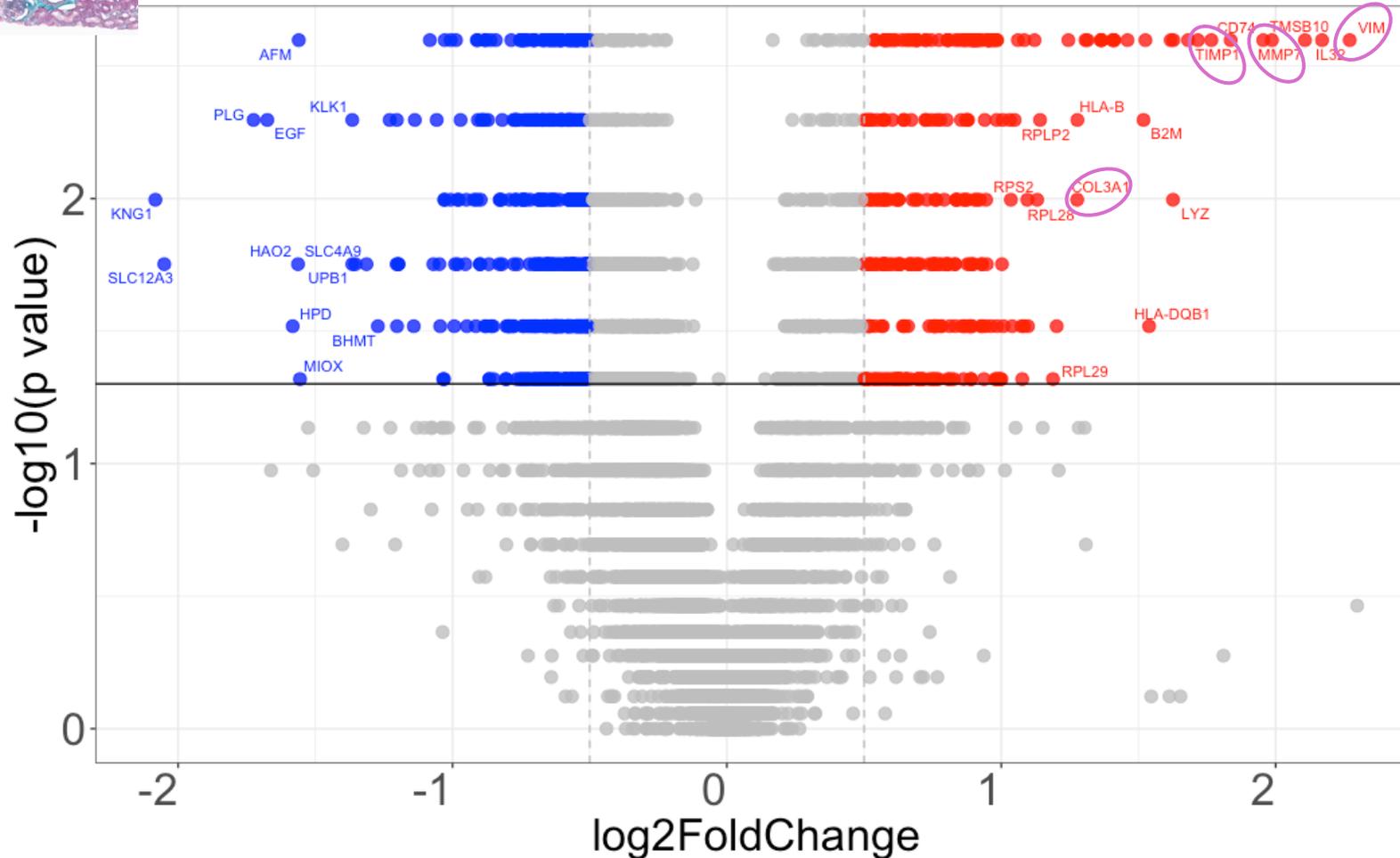
L'infiltrat inflammatoire interstitiel est associé à une up régulation d'acteurs pro-inflammatoires et pro-fibrotiques



Transcriptomique spatiale, GeoMx



Gènes différentiellement exprimés dans les intersticia des groupes Immun Fort (N=5) vs Faible (N=7)

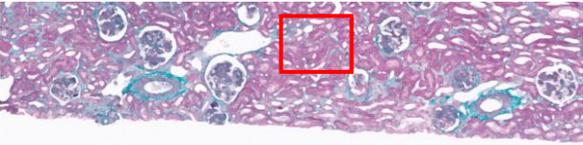


Transitio épithélio-mésenchymateuse et développement de fibrose

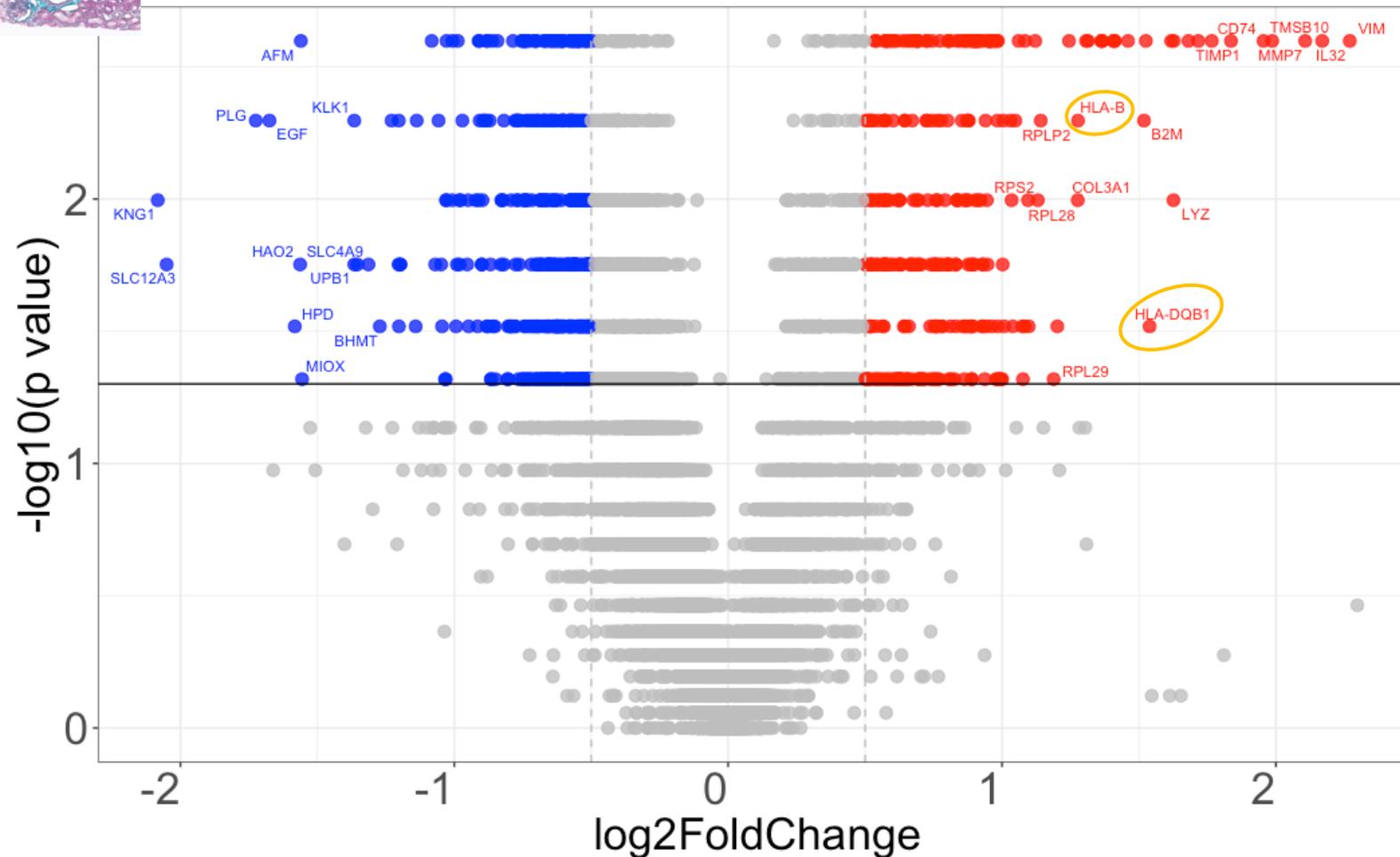
L'infiltrat inflammatoire interstitiel est associé à une up régulation d'acteurs pro-inflammatoires et pro-fibrotiques



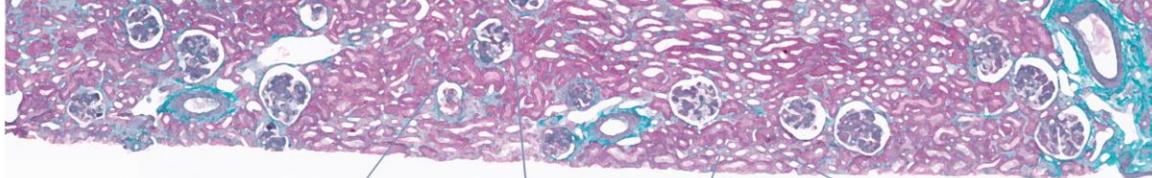
Transcriptomique spatiale, GeoMx



Gènes différentiellement exprimés dans les interstitia des groupes Immun Fort (N=5) vs Faible (N=7)



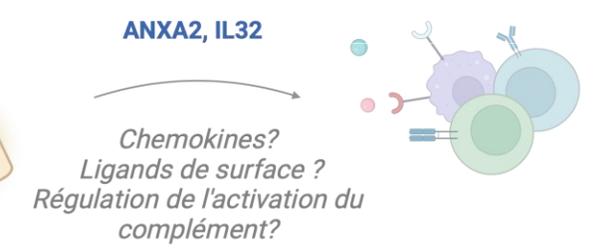
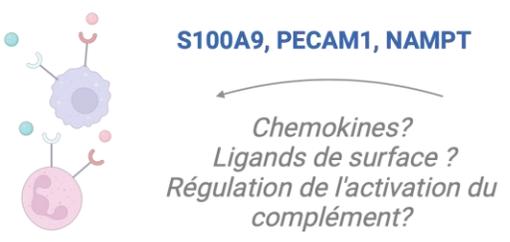
Présentation antigénique



1 **Compartmentalisation du recrutement immunitaire intra-rénal au cours de la GC3**

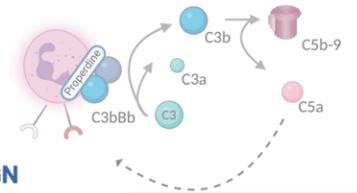
Recrutement majoritaire de macrophages et neutrophiles dans les glomérules

Recrutement majoritaire de macrophages, lymphocytes B et T dans l'interstitium



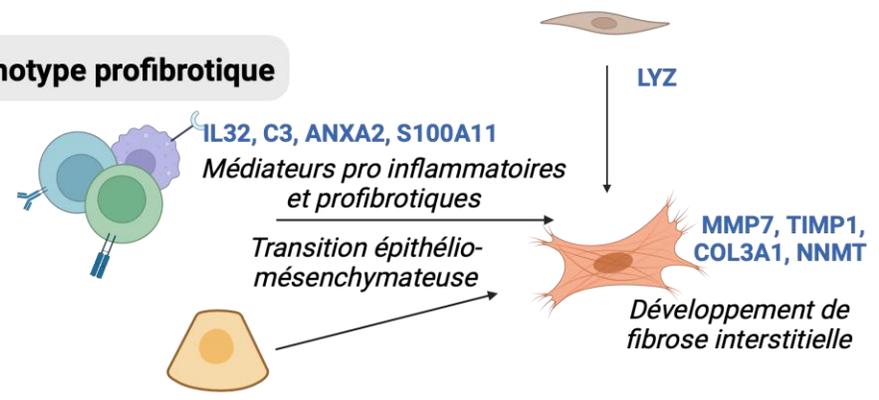
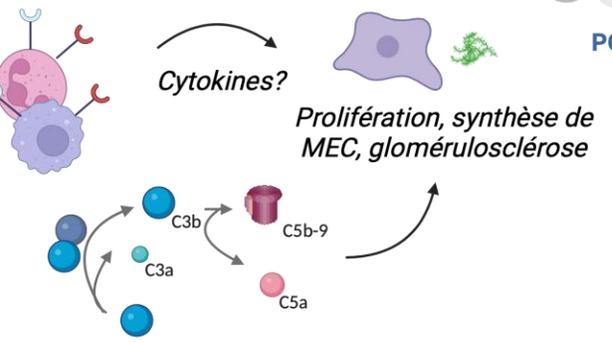
2 **Lien entre recrutement glomérulaire de neutrophiles et activation intense de la VA et VFC du complément**

Amplification locale glomérulaire de l'activation du complément en cas de recrutement neutrophilique?



3 **Modifications phénotypiques des cellules résidentes rénales vers un phénotype profibrotique**

POSTN, FABP4, A2M, TGM2, TSC22D1, RGS2, TNC, CALD1, HYAL2,

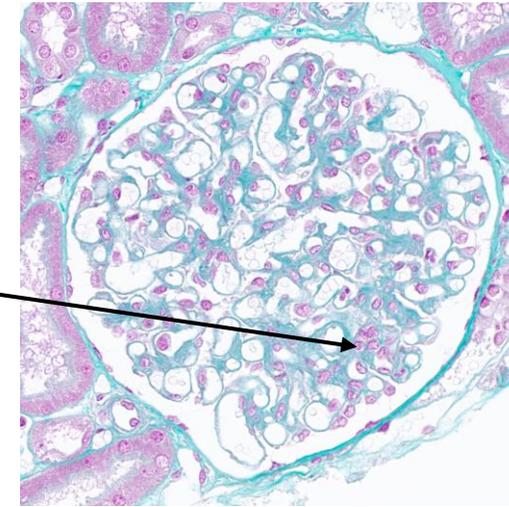
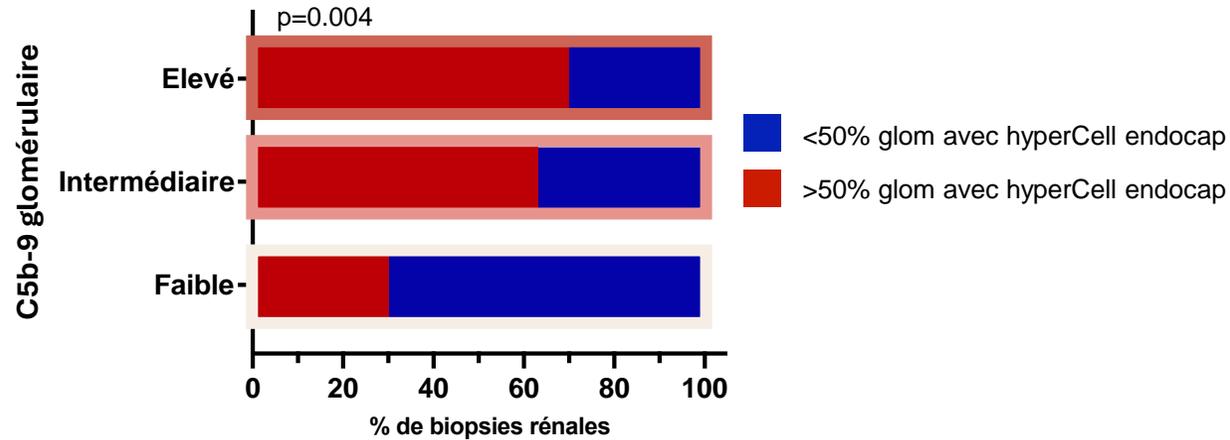


Impact de l'activation intra-rénale de la VFC sur les lésions glomérulaires : hypercellularité endocapillaire

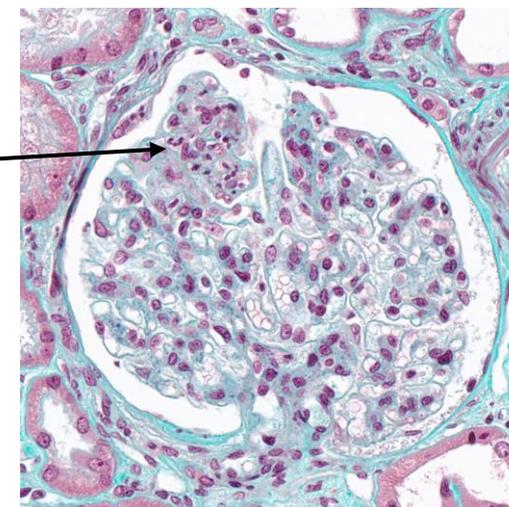
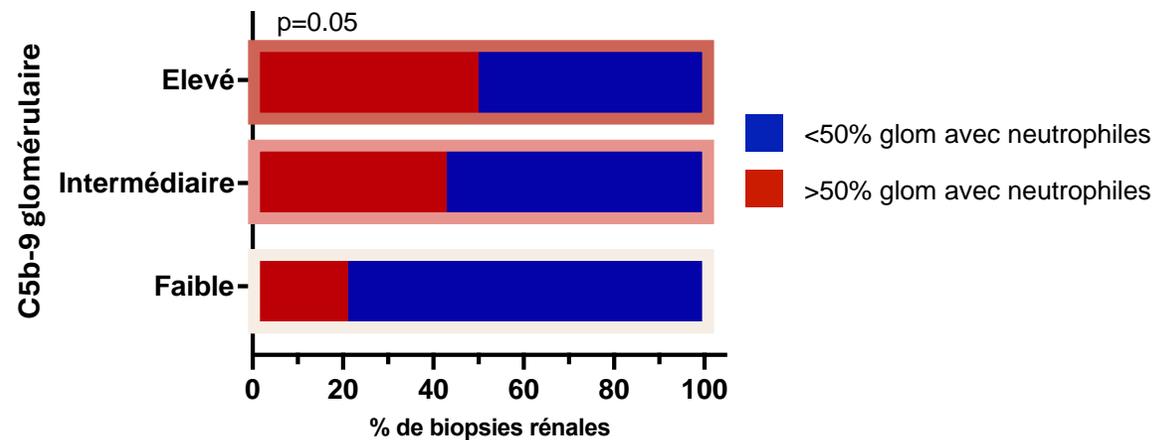


Relecture histologique, lames de microscopie optique

Hypercellularité endocapillaire selon le C5b-9 glomérulaire (N=89)



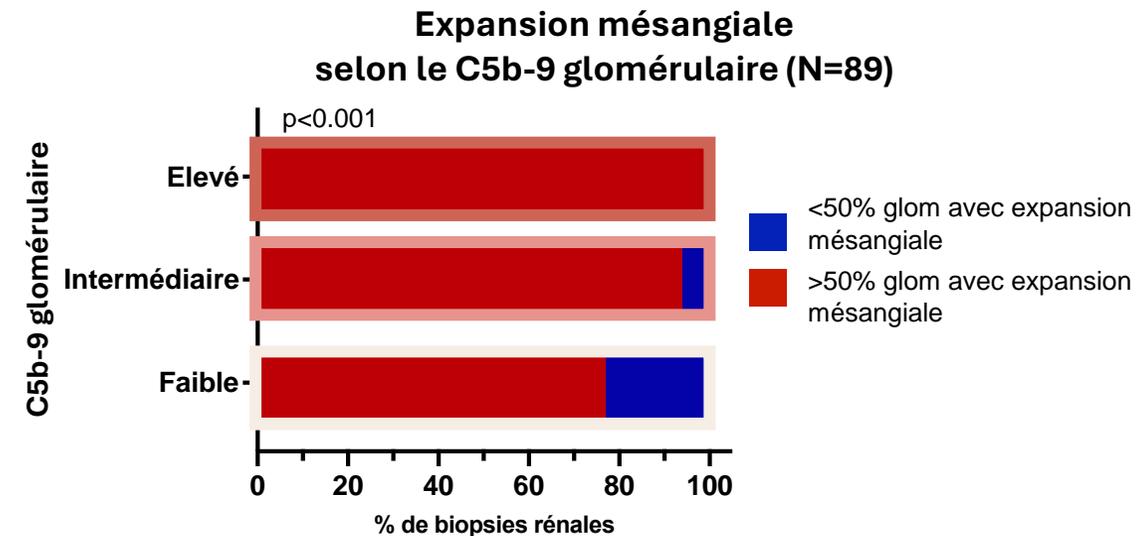
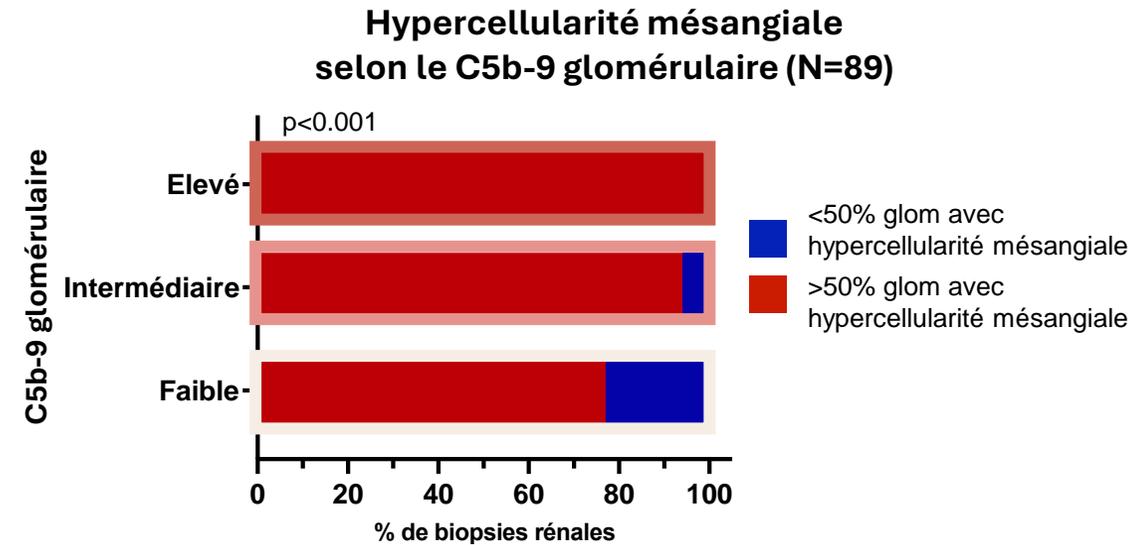
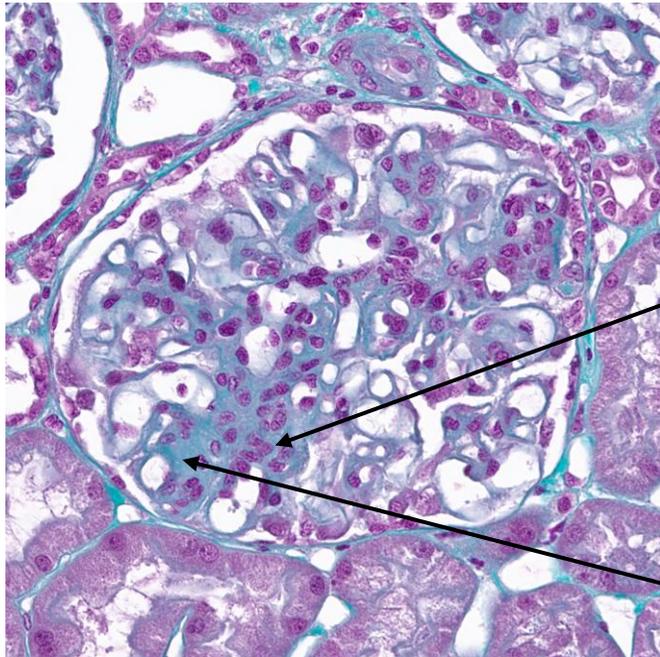
Présence de neutrophiles selon le C5b-9 glomérulaire (N=89)



Impact de l'activation intra-rénale de la VFC sur les lésions glomérulaires : hypercellularité mésangiale



Relecture histologique, lames de microscopie optique



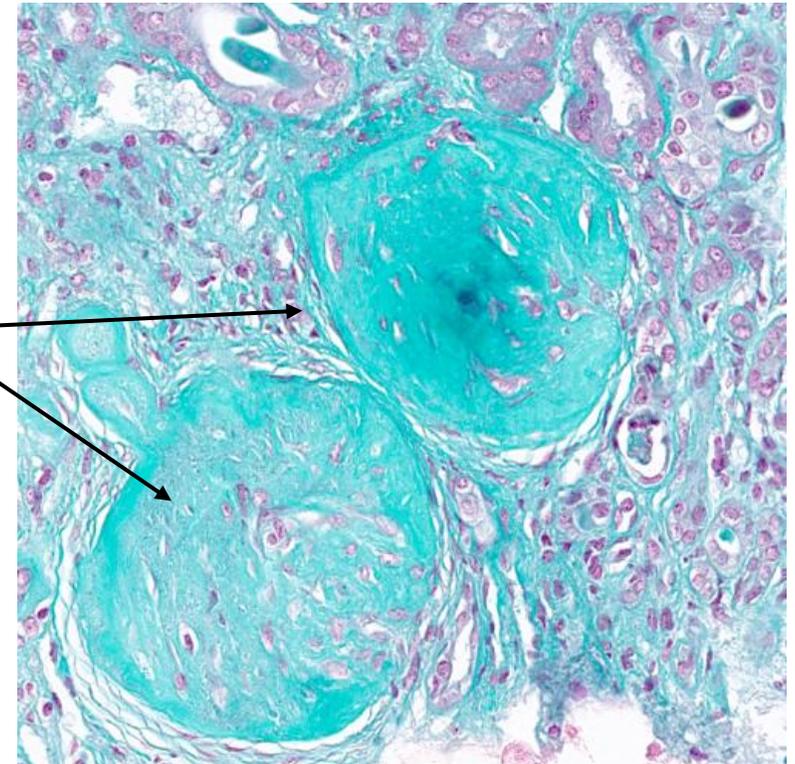
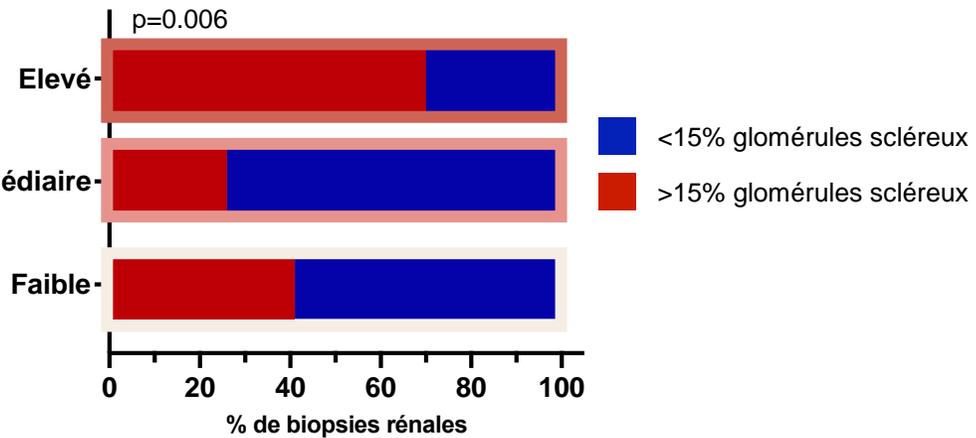
Impact de l'activation intra-rénale de la VFC sur les lésions glomérulaires : glomérulosclérose



Relecture histologique, lames de microscopie optique

Glomérulosclérose selon le C5b-9 glomérulaire (N=89)

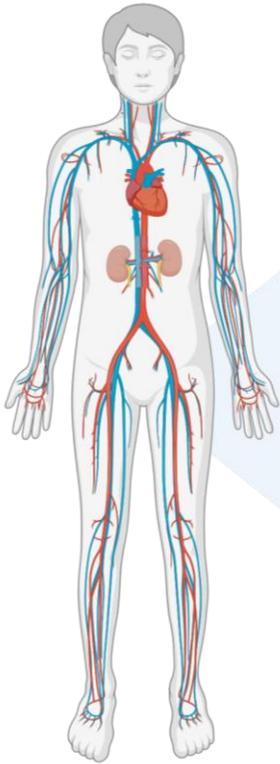
C5b-9 glomérulaire



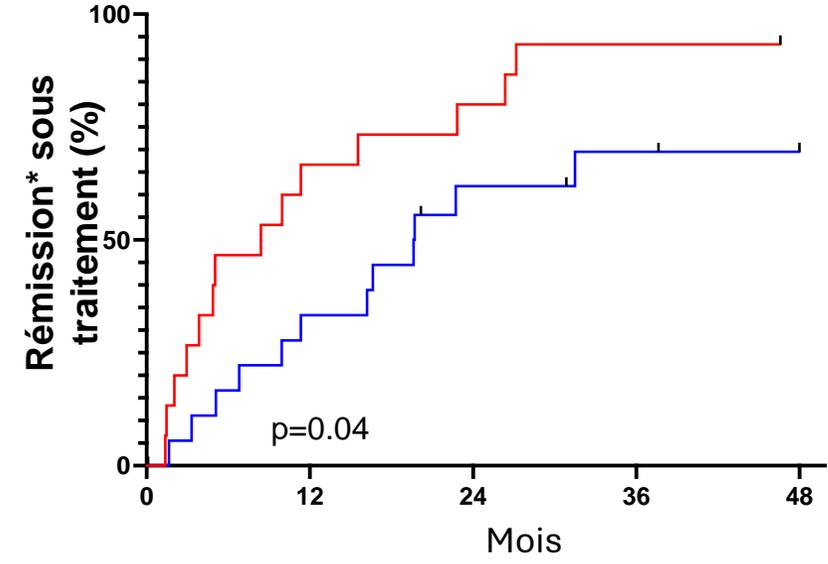
Impact de l'infiltrat immun glomérulaire sur la présentation clinique & le pronostic



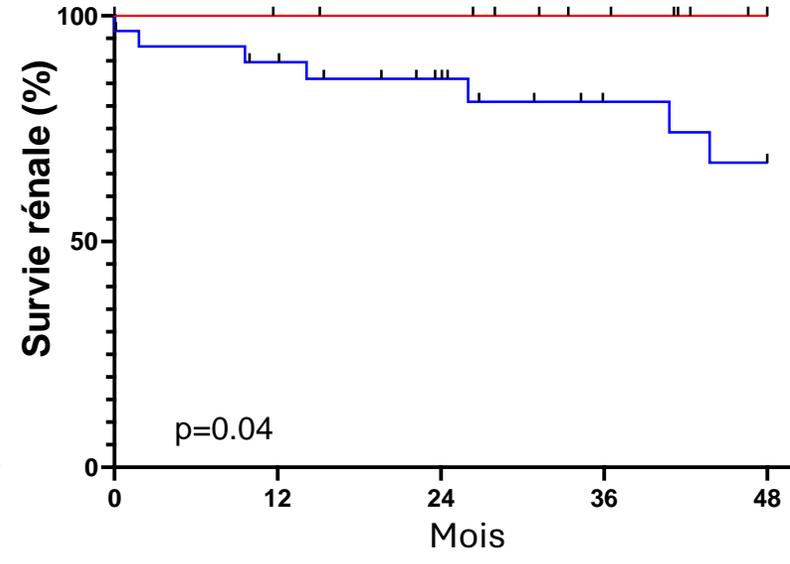
Présentation clinique, rémission sous traitement et survie rénale dans les groupes glomérulaire CD66b Elevé (N=17) vs CD66b Faible (N=30)



Caractéristiques	CD66b Elevé vs Faible
Age	=
DFGe	=
Protéinurie	↑ ↑
Hypertension artérielle	=



■	15	5	3	1	0
■	20	12	6	4	3



■	17	15	14	9	4
■	30	25	19	12	10

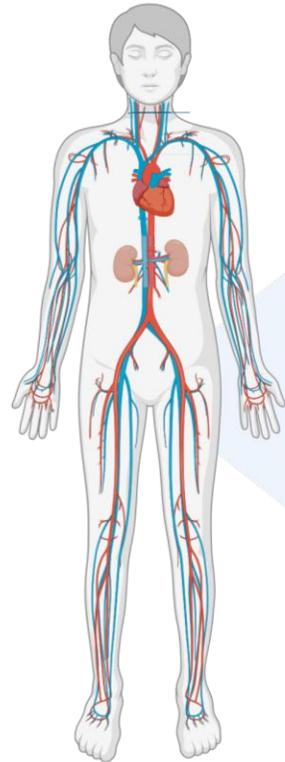
■ CD66b Elevé
■ CD66b Faible

Rémission complète : DFGe >90 ml/min/1,73 m² ou stabilisation (±10%) et protéinurie <0.5 g/24 h.
Rémission partielle : baisse de la protéinurie >50% (et protéinurie < 3 g/g chez patients avec un syndrome néphrotique au diagnostic), plus stabilisation (±10%) ou amélioration du DFGe.

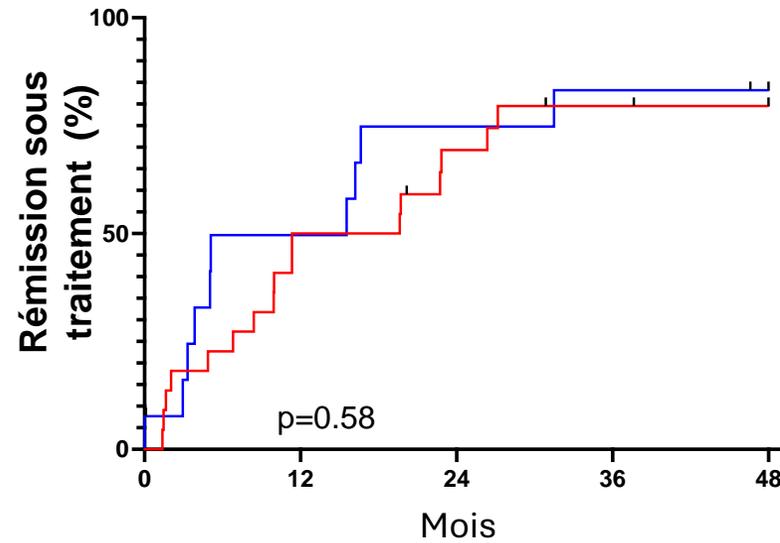
Impact de l'infiltrat immun interstitiel sur la présentation clinique & le pronostic



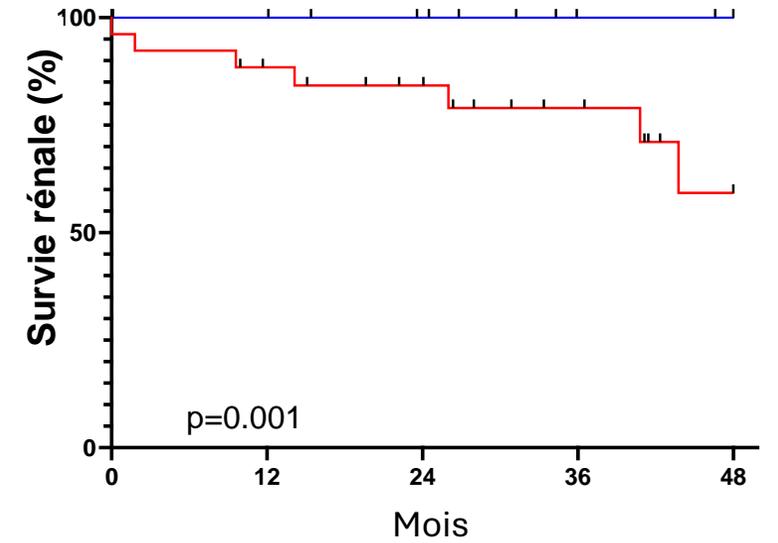
Présentation clinique, rémission sous traitement et survie rénale dans les groupes intertitia Immun Fort (N=26) vs Immun Faible (N=21)



Caractéristiques	Immun Fort vs Faible
Age	↑ ↑
DFGe	↓ ↓
Protéinurie	↑ ↑
Hypertension artérielle	↑ ↑



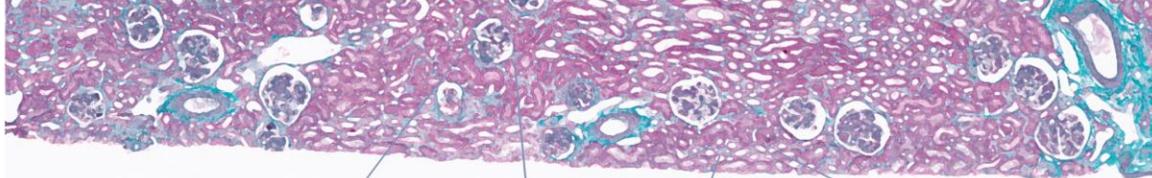
■	22	11	6	3	2
■	13	6	3	2	1



■	26	21	17	11	5
■	21	19	16	10	9

■ Immun Fort
■ Immun Faible

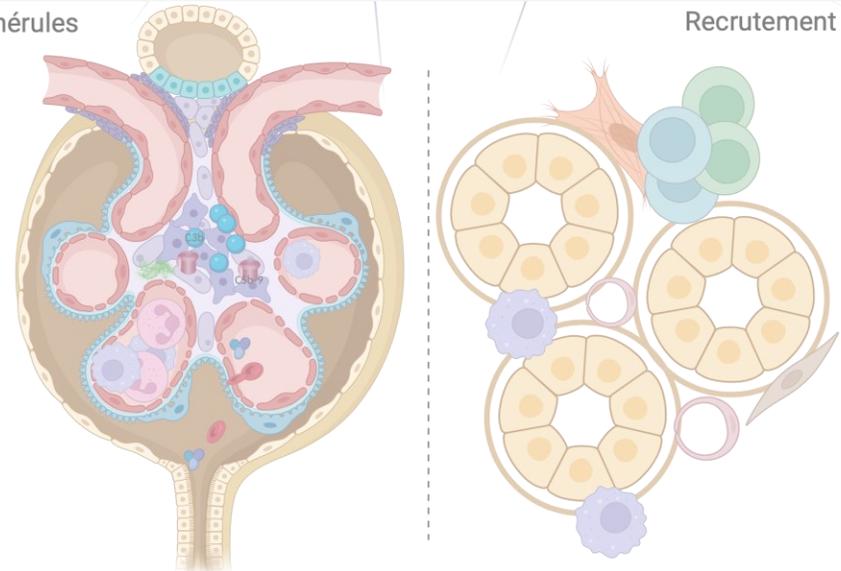
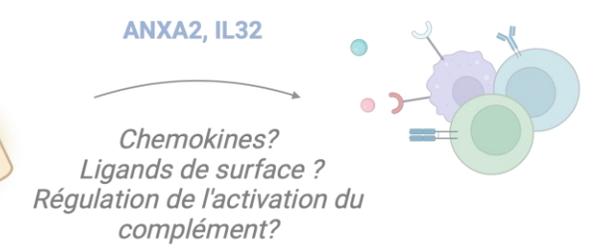
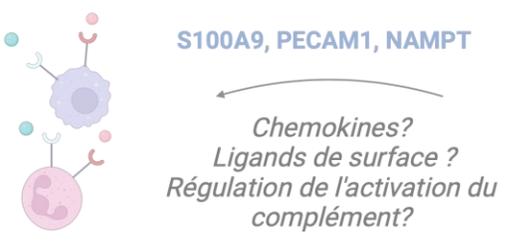
Rémission complète : DFGe >90 ml/min/1,73 m² ou stabilisation (±10%) et protéinurie <0.5 g/24 h.
Rémission partielle : baisse de la protéinurie >50% (et protéinurie < 3 g/g chez patients avec un syndrome néphrotic au diagnostic), plus stabilisation (±10%) ou amélioration du DFGe.



1 Compartmentalisation du recrutement immun intra-rénal au cours de la GC3

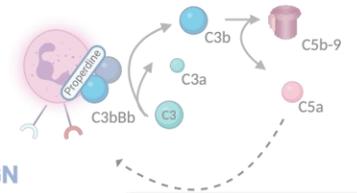
Recrutement majoritaire de macrophages et neutrophiles dans les glomérules

Recrutement majoritaire de macrophages, lymphocytes B et T dans l'interstitium



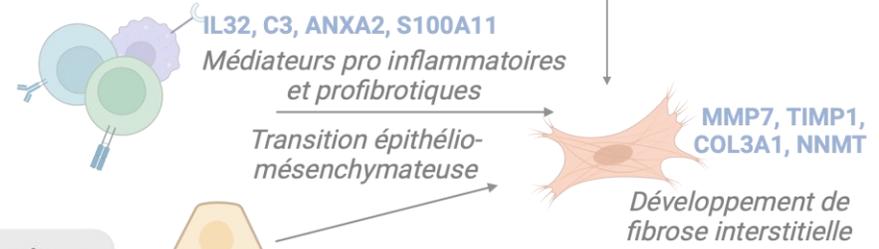
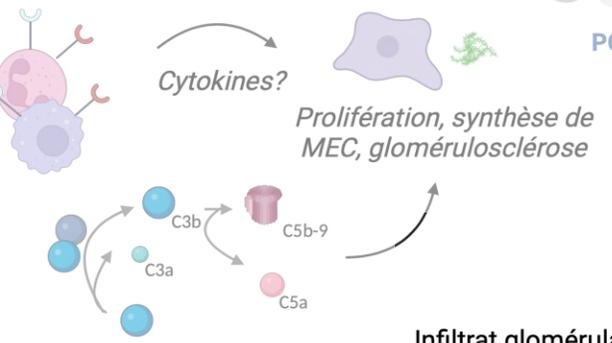
2 Lien entre recrutement glomérulaire de neutrophiles et activation intense de la VA et VFC du complément

Amplification locale glomérulaire de l'activation du complément en cas de recrutement neutrophilique?



3 Modifications phénotypiques des cellules résidentes rénales vers un phénotype profibrotique

POSTN, FABP4, A2M, TGM2, TSC22D1, RGS2, TNC, CALD1, HYAL2,

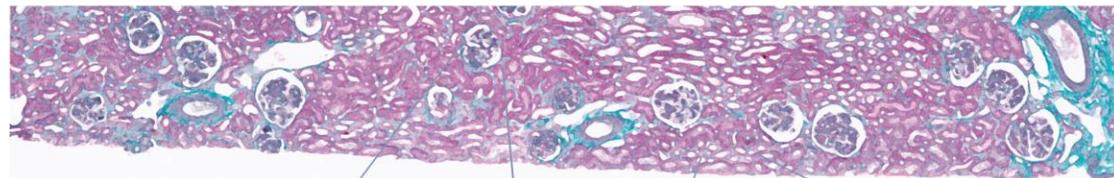


4 Impact de l'infiltrat immun sur le phénotype néphrologique

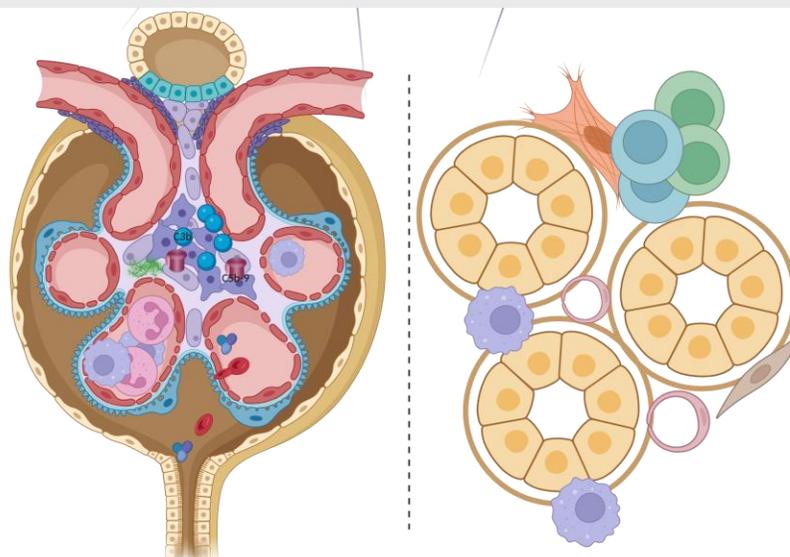
Infiltrat glomérulaire à neutrophiles associé à une pathologie plus **active** au plan néphrologique et plus de **rémission clinique** sous traitement

Infiltrat immun interstitiel associé à une pathologie plus **chronique** au plan néphrologique et à une moins bon **pronostic rénal**





1 **Compartmentalisation du recrutement immun intra-rénal au cours de la GC3**



2 **Lien entre recrutement glomérulaire de neutrophiles et activation intense de la VA et VFC du complément**

3 **Modifications phénotypiques des cellules résidentes rénales vers un phénotype profibrotique**

4 **Impact de l'infiltrat immun sur le phénotype néphrologique**

Infiltrat glomérulaire à **neutrophiles** associé à une pathologie plus **active** au plan néphrologique et plus de **rémission clinique** sous traitement

Infiltrat immun interstitiel associé à une pathologie plus **chronique** au plan néphrologique et à une moins bon **pronostic rénal**

Discussion & Perspectives

Restent à déterminer

Intérêt des biomarqueurs plasmatiques et tissulaires en pratique clinique?

Signification spatiale et temporelle du C5b-9 tissulaire ?

Impact sur la prise en charge thérapeutique (inhibiteurs du complément?)

Remerciements

Groupe Complément et Maladie

Sophie Chauvet

Lubka Roumenina

Véronique Frémeaux-Bacchi

Jean-Paul Duong Van Huyen

Marie-Agnès Dragon-Durey

Alexandre Hertig

Anne Grunenwald

Carine El Sissy

Céline Mayinga

Mikel Rezola

Julia Roquigny

Romain Brousse

Anna Duval

Idris Boudhabhay

Nicolas Merle

Julie Peliconi

Emma Fleury

Marina Castro Deus



Equipe 13 & 15

Isabelle Cremer
Et toute l'équipe

Aurélien de Reyniès

CHIC

Christophe Klein, Floriane
Arbaretaz, Lucie Poupel, Julien
Lavergne

Anapathomopathologistes
& cliniciens français