

GLOMÉRULONÉPHRITES À DÉPÔTS ISOLÉS DE C3 : RÔLE POSSIBLE D'UNE ACTIVATION ANORMALE DE LA VOIE ALTERNE

par

A. SERVAIS¹, V. FRÉMEAUX-BACCHI², M. LEQUINTREC³,
R. SALOMON⁴, L.-H. NOËL⁵, J. BLOUIN², B. KNEBELMANN¹,
J.-P. GRÜNFELD¹, Ph. LESAVRE¹ et F. FAKHOURI¹

GLOMÉRULONÉPHRITES À DÉPÔTS ISOLÉS DE C3

Les glomérulonéphrites à dépôts isolés de C3 (GN C3) sont définies dans ce travail par l'existence d'une atteinte glomérulaire marquée par la présence de dépôts visibles en microscopie optique et contenant des dépôts de complément C3, sans dépôts d'immunoglobulines en immunofluorescence et ne correspondant pas une forme de GN connue.

Il s'agit de formes rares. En effet, entre 1971 et 2004, nous avons observé environ 200 biopsies de GNMP de type I, avec dépôts d'Ig et de complément, correspondant à des maladies par dépôts de complexes immuns. Durant la même période, nous avons observé seulement 67 cas de glomérulonéphrites à dépôts isolés de C3 [1].

Trente-cinq de ces cas correspondaient à une forme clairement définie ; il s'agissait de GNMP de type II à dépôts denses typiques et à l'inverse, les 32 autres cas de glomérulonéphrites à dépôts isolés de C3 étaient inclassables car ne correspondant pas à une GNMP de type II (absence de dépôts denses) et sans caractéristiques permettant de retenir le diagnostic de glomérulonéphrite aiguë de type post-streptococcique. Ces 32 cas représentent environ 0,2 p. 100 de tous les cas de glomérulonéphrites primitives étudiées à l'Hôpital Necker entre 1971 et 2004.

Nous avons choisi de les étudier car les dépôts tissulaires de C3 isolés et la présence d'un C3 circulant bas chez certains patients suggéraient une activation

¹Service de Néphrologie, ³Service de Transplantation, ⁴Service de Néphrologie pédiatrique, ⁵Service d'Anatomopathologie, Hôpital Necker, Paris. ²Service d'Immunologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris.

anormale de la voie alterne du complément. Dix-neuf de ces 32 cas étaient analysables cliniquement, histologiquement et génétiquement. Il s'agit d'un cadre hétérogène puisque parmi ces 19 cas, 13 avaient une glomérulonéphrite membranoproliférative (GNMP) histologiquement analogue aux GNMP de type I (*voir plus bas*), mais sans dépôts d'immunoglobulines et les 6 autres cas avaient une forme avec dépôts de C3 mésangiaux, sans prolifération.

Nous avons observés dans ce groupe de GN C3 des anomalies du contrôle de la voie alterne et en particulier des mutations des gènes codant pour les facteurs circulants (facteurs H et I) et tissulaires (MCP ou CD46), principalement dans les formes avec dépôts de C3 mésangiaux, sans prolifération.

GNMP PRIMITIVES

L'atteinte histologique associée aux GN à dépôts isolés de C3 étant le plus souvent du type GNMP (13 cas sur 19), nous rappellerons ici brièvement les caractéristiques des GNMP primitives.

Il s'agit de maladies glomérulaires de cause souvent obscure et dont les mécanismes physiopathologiques envisagés sont variables. Elles représentent 4 et 7 p. 100 des causes primitivement rénales des syndromes néphrotiques de l'enfant et de l'adulte, respectivement [2]. Leur évolution est souvent sévère puisque le taux de rémission est seulement de 7 p. 100 et la survie rénale à 10 ans est de 35 p. 100. Elles sont caractérisées par un épaississement des parois capillaires, en partie dû à une extension sous-endothéliale du mésangium et une augmentation du nombre de cellules mésangiales et de la matrice [3].

Anatomopathologie

Les GNMP primitives sont classées en trois types sur des critères histologiques [3]. Les GNMP de type I sont caractérisées par des dépôts sous-endothéliaux dans les parois capillaires. La prolifération cellulaire mésangiale et la matrice s'étendent dans les parois capillaires et contribuent à leur épaississement. L'étude en immunofluorescence met en évidence des dépôts granuleux le long des parois capillaires et également dans le mésangium. Ces dépôts sont composés d'immunoglobulines (IgG et moins souvent IgM et IgA) et de complément (C3, C1q et C4) ou de complément isolé (C3 en particulier) sans immunoglobulines [1]. Le type III est un variant du type I avec des dépôts épimembraneux et des altérations complexes de la membrane basale glomérulaire.

Les GNMP de type II [4] sont caractérisées par des dépôts denses intramembraneux dans les MBG et tubulaires et la capsule de Bowman. En microscopie optique, les dépôts sont distribués de manière segmentaire, discontinue, le long des membranes basales glomérulaires et tubulaires. L'étude en microscopie électronique révèle que ces dépôts sont osmophiles, denses aux électrons et sont situés dans la lamina densa de la MBG. L'immunofluorescence montre des dépôts de C3 dans les capillaires, parfois accompagnés de C1q et C4 et moins souvent d'immunoglobulines. Il existe d'abondants dépôts de C3 en ruban le long des parois des capillaires glomérulaires, mais aussi un aspect granuleux le long de la MBG et dans le mésangium sans IgG.

Les glomérulonéphrites à dépôts isolés de C3 (GN C3) sont un groupe particulier comprenant des GNMP de type I d'une part, caractérisées par des dépôts isolés granuleux de C3 dans le mésangium et des glomérulonéphrites à dépôts mésangiaux de C3 sans prolifération mésangiale, d'autre part. En microscopie optique, l'aspect histologique est variable d'un cas à l'autre, mais le signe majeur est l'absence de dépôts denses le long de la membrane basale glomérulaire (MBG), de la capsule de Bowman ou de la membrane basale tubulaire.

Physiopathologie

Les GNMP de type I récidivent dans 20 p. 100 des cas sur le transplant rénal alors que le taux de récurrence s'élève jusqu'à 90 p. 100 dans les GNMP de type II. La physiopathologie de la maladie semble donc distincte, mettant en jeu soit le dépôt de complexes immuns dans le premier cas, soit une activation de la voie alterne du complément *via* un C3 néphritique facteur (C3NeF), un auto-anticorps dirigé contre la C3 convertase de la voie alterne, dans le second cas. La physiopathologie des GN C3 reste inconnue. La maladie récidive habituellement sur le transplant rénal dans le même sous-type histologique, suggérant l'existence de facteurs liés à l'hôte.

Formes cliniques

Il existe des formes primitives et secondaires de GNMP de type I. Dans ce cas, il convient de rechercher l'existence d'une infection bactérienne, d'une hépatite C, d'une pathologie auto-immune (lupus, syndrome de Sjögren, cryoglobulinémie mixte) ou d'une néoplasie (carcinome, dysprotéïnémie, lymphome). Les GNMP de type II sont en général primitives et associées dans 80 p. 100 des cas à la présence d'un C3NeF. Il peut alors s'y associer des anomalies oculaires de type de « drüsen », d'apparition précoce au cours de la seconde décennie. La vision peut se dégrader lors du développement de membranes sous-rétiniennes néo-vascularisées, de détachements maculaires ou de rétinopathies [5]. L'atteinte rénale peut être précédée par l'apparition d'une lipodystrophie partielle [6].

Traitement

Le traitement des GNMP primitives repose sur une corticothérapie, éventuellement associée au cyclophamide. Le mycophénolate mofétil a montré une efficacité sur la progression de la maladie et sur la protéinurie [7].

ÉTUDE DE 19 CAS DE GN À DÉPÔTS ISOLÉS DE C3

Contrôle de la voie alterne du complément

Dans certaines formes de GNMP, la voie alterne du complément est activée de manière incontrôlée. Le système du complément est au centre de l'immunité innée et est activé par trois voies, la voie classique, la voie des lectines et la voie alterne.

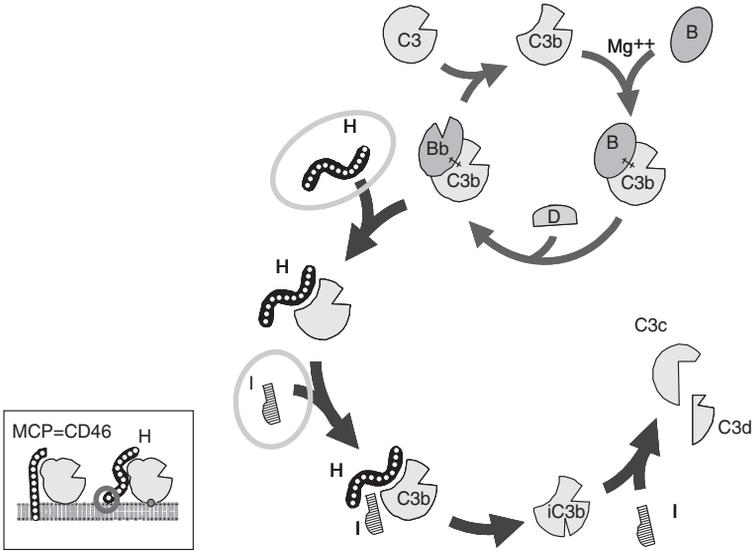


FIG. 1. — Amplification et contrôle de la C3 convertase alterne : rôle du facteur H (FH), facteur I (FI) et de MCP.

Le C3 est le composant central de ce système (fig. 1). Plusieurs facteurs contribuent au contrôle de l'activation de la voie alterne du complément, en particulier les facteurs H (FH), I (FI) et MCP (*membrane co-factor protein*). Le FH joue un rôle majeur dans la régulation de la voie alterne, à la fois dans le plasma par le biais de sa fixation au C3b/C3d et à la surface cellulaire par la fixation aux cellules épithéliales [8]. Le facteur I est un cofacteur du FH pour la dégradation des molécules C3b nouvellement formées et contrôle la formation et la stabilité de la C3 convertase. MCP est une protéine associée à la surface cellulaire qui régule également les taux de C3bBb. Le C3NeF est un auto-anticorps dirigé contre la C3 convertase de la voie alterne et qui la stabilise, ce qui augmente sa demi-vie.

Des défauts de contrôle de la voie alterne du complément – des déficits en FH, FI et MCP – sont des facteurs de risque connus pour la survenue de syndromes hémolytiques et urémiques (SHU) qui peuvent, rarement, être associés à des GN C3. De plus, des déficits homozygotes en FH ont été rapportés dans de rares cas de GNMP de type II [9, 10]. Aucun cas de GNMP n'a été trouvé chez des patients ayant un déficit hétérozygote en FH et aucune association entre MPGN de type I et déficit hétérozygote en FH n'a été publiée à notre connaissance. C'est pourquoi nous avons étudié la voie alterne du complément chez 19 patients ayant une GN C3, en l'absence de SHU.

Données biologiques et cliniques

Les données biologiques et cliniques des 19 patients examinés sont rapportées dans le tableau I. Il y avait 10 femmes et 9 hommes. Tous étaient caucasiens. L'âge moyen au diagnostic était de 29,9 ans (7-70 ans) et le suivi médian était de 12,3 ans

TABLEAU I. — DONNÉES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DE 19 PATIENTS ATTEINTS DE GLOMÉRULONÉPHRITES À DÉPÔTS ISOLÉS DE C3.

PATIENT	ÂGE* (ANS)	SEXE	HTA*	CLCR* (ml/min)	PURIE* (g/f)	HURIE*	SUIVI (ANS)	CLCR À L'ISSUE DU SUIVI (ml/min)	PURIE À L'ISSUE DU SUIVI (g/f)	GÈNE MUTE	TYPE HISTOLOGIQUE
1	20	F	+	117,4	7,7	+	7,0	11,2	4,5 #	-	GNMP C3
2	27	M	+	97,2	1,7	-	16,5	HD°	1,4	-	GNMP C3
3	26	M	-	115,3	0,3	-	30,0	86,8	4,7	-	GNMP C3
4	11	F	-	65,3	6,5 #	+	1,2	116,5	1,7	-	GNMP C3
5	60	M	+	51,3	5,7 #	+	0,5	46,3	0,9	-	GNMP C3
6	9	F	-	44,8	0,7	+	2,5	71,7	0,8	-	Mes C3
7	26	M	+	81,8	0,3	-	23,0	79,5	0,0	FH	Mes C3
8	56	F	+	49,8	0,0	+	5,0	40,3	0,0	FH	Mes C3
9	42	F	+	68,2	1,3	+	9,0	39,2	1,5	FH	GNMP C3
10	70	F	-	28,7	0,3	+	1,5	14,6	5,2 #	FI	Mes C3
11	37	M	+	97,2	6,2 #	+	34,0	66,3	0,0	FI	Mes C3
12	22	M	+	122,6	0,3	+	14,0	64,8	0,4	CD 46	GNMP C3
13	41	M	-	91,6	6,6	-	10,0	28,6	2,8	-	GNMP C3
14	10	M	-	10,2	8,2	-	5,5	HD°	1,4	-	GNMP C3
15	49	M	-	78,3	0,3	-	0,4	78,0	2,4	-	GNMP C3
16	21	F	-	120,6	0,2	-	24,0	66,4	0,1	-	GNMP C3
17	21	F	-	83,3	1,6	+	25,0	110,8	0,5	-	Mes C3
18	14	F	-	78,6	0,2	+	23,0	HD	-	-	GNMP C3
19	7	F	+	66,6	9,0	+	1,5	54,0	0,3	-	GNMP C3

Abbreviations : HTA, hypertension artérielle ; CLCr, clairance de la créatinine ; Purie, protéinurie ; Hurie, hématurie ; HD, hémodialyse ; FH, facteur H, FI, facteur I ; GNMP C3, glomérulonéphrite membrano-proliférative à dépôts isolés de C3 ; Mes C3, glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux de C3.

* Au diagnostic ; # Syndrome néphrotique ; ° Transplantation rénale.

(0,4-34,0 ans). Les symptômes rénaux lors du diagnostic comprenaient : une hypertension artérielle dans 9 cas, une atteinte rénale stade 1 dans 7 cas, une atteinte stade 2 dans 7 cas, un stade 3 dans 3 cas, un stade 4 dans 1 cas et un stade 5 dans 1 cas. La protéinurie médiane était de 3,3 g/j (0,2-9,0 g/j), avec un syndrome néphrotique dans 3 cas et une hématurie microscopique dans 12 cas.

Anatomopathologie

Dans 13 cas (patients 1, 2, 3, 4, 5, 9, 12, 13, 14, 15, 16, 18 et 19), la biopsie rénale montrait un aspect typique de GNMP de type I (fig. 2, Planche en couleurs p. 283) avec une prolifération mésangiale, des dépôts sous-endothéliaux, mésangiaux et moins souvent épimembraneux, un aspect en « double contour » et une accumulation de matrice mésangiale avec un aspect nodulaire dans 4 cas (patients 4, 9, 12 et 13). On observait dans la plupart des biopsies un infiltrat de neutrophiles dans le mésangium. Chez 6 patients (patients 6, 7, 8, 10, 11 et 17), la biopsie rénale retrouvait un aspect particulier (fig. 3, Planche en couleurs p. 283) de dépôts mésangiaux et épimembraneux, sans prolifération mésangiale. Dans tous les cas, l'étude en immunofluorescence (fig. 4, Planche en couleurs p. 284) montrait des dépôts isolés de C3 et il n'y avait pas de dépôts denses intramembraneux en microscopie optique, ce qui a été confirmé en microscopie électronique (fig. 5, Planche en couleurs p. 284) dans deux cas.

Évolution

L'évolution a été très hétérogène. Cinq patients ont reçu une corticothérapie et 8 ont été traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. La fonction rénale est restée normale dans 9 cas, a diminué dans 7 cas et 3 patients ont atteint l'insuffisance rénale terminale. La protéinurie a persisté chez 12 patients, modérée (0,5-3 g/j) chez 9 patients et abondante (supérieure à 3,0 g/j) chez 3 patients. Les patients 2 et 14 ont été transplantés. La biopsie rénale du patient 14 a montré une récurrence de GNC3 un mois après la transplantation avec une protéinurie à 1,4 g/j et une fonction rénale normale (Cl créat 94,7 ml/min), alors qu'aucune récurrence n'a été mise en évidence 2 mois après la transplantation chez le patient 2.

Étude du complément

Les taux de complément plasmatique lors de l'analyse génétique se trouvent dans le tableau II.

Trois patients avaient un taux de C3 et de facteur B plasmatique bas (patients 6, 8 et 14) suggérant une activation modérée de la voie alterne du complément. Quatre patients avaient un taux de C3 plasmatique bas avec des niveaux normaux de facteur B (patients 1, 4, 13 et 15). Le patient 8 se présentait avec une activation de la voie alterne du complément et un C3 et un facteur B modérément diminués et un taux de FH antigénique diminué de moitié. Tous les autres patients avaient un taux de FH plasmatique normal. Chez 12 patients, il n'y avait pas d'activation de la voie alterne du complément. Le FI antigénique était normal chez tous les patients. L'expression de MCP était également normale chez tous les patients.

TABLEAU II. — RÉSULTATS DE L'EXPLORATION DU COMPLÈMENT COMPRENANT LES TAUX DE C3, FACTEUR B, FACTEUR H, FACTEUR I, L'EXPRESSION DE CD46 ET LA RECHERCHE DE C3NEF.

PATIENTS	C3* (660 à 1 250 mg/l)	FACTEUR B* (90 à 320 mg/l)	TAUX ANTIGÉNIQUE DE FACTEUR H* (70 à 130 p. 100)	TAUX ANTIGÉNIQUE DE FACTEUR I (70 à 130 p. 100)	CD46 MFI (600-1300)	C3 NEF	GÈNE MUTÉ	TYPE HISTOLOGIQUE
1	150	108	112	104	836	+	-	GNMP C3
2	1 010	147	149	132	611	+	-	GNMP C3
3	683	136	120	109	990	+	-	GNMP C3
4	398	102	123	104	ND	+	-	GNMP C3
5	681	97	136	87	1 801	+	-	GNMP C3
6	384	87	89	90	ND	+	-	Mes C3
7	794	98	103	93	772	+	FH	Mes C3
8	616	77	51	123	ND	-	FH	Mes C3
9	706	157	96	115	955	ND	FH	GNMP C3
10	975	100	176	107	ND	-	FI	Mes C3
11	958	126	130	115	975	ND	FI	Mes C3
12	1 190	193	147	168	769	-	CD 46	GNMP C3
13	645	118	116	121	786	-	-	GNMP C3
14	653	87	100	92	1 332	-	-	GNMP C3
15	562	98	100	92	1 683	-	-	GNMP C3
16	747	133	93	84	ND	-	-	GNMP C3
17	829	135	110	125	1 279	-	-	Mes C3
18	769	167	124	129	ND	-	-	GNMP C3
19	1 130	ND	125	79	755	-	-	GNMP C3

* Les valeurs normales sont indiquées entre parenthèses. Les valeurs anormales sont en gras. ND, non disponible ; MFI, *mean fluorescence intensity*. FH, facteur H, FI, facteur I, GNMPC3, glomérulonéphrite membrano-proliférative à dépôts isolés de C3 ; Mes C3, glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux de C3.

Un C3NeF était présent chez 7 patients lors de l'étude (patients 1, 2, 3, 4, 5, 6 et 7). Chez le patient 16, un premier prélèvement obtenu lors du diagnostic montrait un C3 effondré (90 mg/l) avec une activité C3NeF. Un second prélèvement 10 ans plus tard montrait des taux de C3 et de facteur B normaux et l'activité C3NeF n'était plus retrouvée.

Caractérisation moléculaire des mutations

Les résultats des études génétiques se trouvent dans le tableau III. L'étude génétique par séquençage direct de 3 gènes régulateurs de la voie alterne du complément – FH, FI et MCP – chez chaque sujet a mis en évidence une substitution dans la séquence normale du FH (fig. 6) chez 3 patients (patients 7, 8 et 9), du FI (fig. 7) chez 2 patients (patients 10 et 11) et deux substitutions dans le gène de MCP (voir fig. 7) pour un patient (patient 12).

Une substitution nucléotidique unique conduisant au changement d'un acide aminé situé dans le SCR 11 (G650V) et dans le SCR 20 (R1210C) a été identifiée chez les deux patients qui avaient un taux de FH antigénique normal (patients 7 et 9). Le patient 8 qui avait un taux de FH plasmatique diminué de moitié avait une substitution nucléotidique conduisant à un codon stop dans le SCR 2.

Les anomalies moléculaires trouvées dans le gène du FI conduisaient à une mutation faux sens dans l'exon 5 (A222G) et dans l'exon 6 (G243D) chez les patients 10 et 11, respectivement.

Le patient 12 était un hétérozygote composite pour deux substitutions nucléotidiques localisées dans l'exon G (V181M) et l'exon 11 (A319V) qui code pour le domaine transmembranaire de MCP.

Trois groupes de patients sont mis en évidence : un premier groupe où un C3NeF est isolé, un second où une mutation dans un gène régulateur du complément a été caractérisée et un troisième où aucune anomalie génétique, ni C3NeF ne sont retrouvés. Le type histologique le plus souvent retrouvé dans le deuxième groupe

TABLEAU III. — CARACTÉRISATION MOLÉCULAIRE DES ANOMALIES GÉNÉTIQUES.

PATIENT	ANOMALIE MOLÉCULAIRE	CODON	DOMAINE PROTÉIQUE
Gène du FH			
7	c. 3 702 C > T	R1210C	SCR20
8	c. 304 delT	P76-X	SCR2
9	c.2036 G > T	G650V	SCR 11
Gène du FI			
10	c. 748C > G	A222G	LDLRA-1
11	c. 815 G > A	G243D	LDLRA-2
Gène de CD46			
12	c. 747G > A	V181M	SCR 3
	c. 1162C > T	A319V	TM1

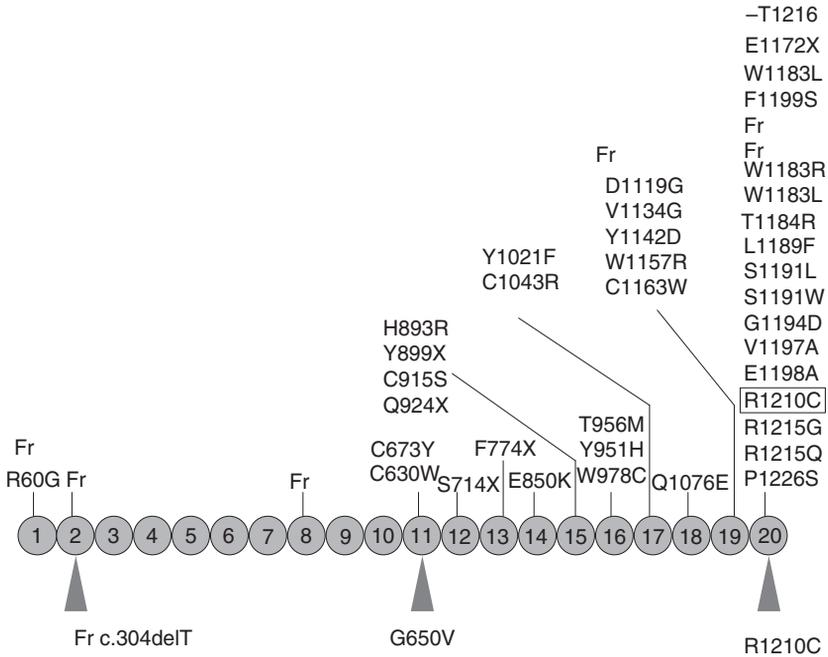


FIG. 6. — Mutations retrouvées sur le gène du facteur H chez les patients ayant une glomérulonéphrite à dépôts isolés de C3 (partie inférieure) comparées aux mutations décrites dans les syndromes hémolytiques et urémiques (partie supérieure) (D'après Dragon-Durey MA et al. Heterozygous and homozygous factor H deficiencies associated with hemolytic uremic syndrome or membranoproliferative glomerulonephritis : report and genetic analysis of 16 cases. *J Am Soc Nephrol*, 2004 ; **15** : 787-795).

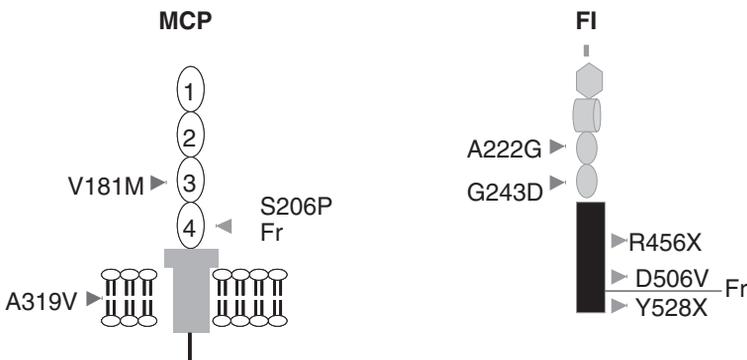


FIG. 7. — Mutations retrouvées sur les gènes de MCP (partie gauche) et du facteur I (partie droite) chez les patients ayant une glomérulonéphrite à dépôts isolés de C3 (à gauche) comparées aux mutations décrites dans les syndromes hémolytiques et urémiques (à droite) (D'après Richards et al. *PNAS*, 2003 ; Noris et al. *Lancet*, 2003 ; Frémeaux-Bacchi et al. *J Med Genet*, 2004 ; Kavanah et al. *JASN*, 2005).

est le type « mésangial », alors que dans les premier et troisième groupes la forme est davantage membranoproliférative. Le taux de C3 est plus fréquemment bas dans les premier et troisième groupe.

DISCUSSION

La régulation de l'activation de la voie alterne du complément dépend d'un système complexe comprenant des facteurs solubles et membranaires parmi lesquels les FH, FI et MCP. Ce processus régulateur a lieu à la fois dans la phase fluide et à la surface cellulaire, prévenant l'activation systémique de la voie alterne du complément et les lésions induites par le complément, en particulier au niveau des cellules endothéliales. Plusieurs études ont montré qu'une activation incontrôlée de la voie alterne du complément, due à des déficits en FH, FI ou MCP ou à des anticorps anti-FH, est un facteur de risque de survenue de SHU [10-14] probablement par l'intermédiaire d'une réduction de l'activité régulatrice du complément à la surface des cellules endothéliales [15]. Dans certaines formes de SHU, des dépôts mésangiaux de C3 ont été rapporté [16]. L'association que nous décrivons ici suggère qu'une dérégulation de la voie alterne de la cascade du complément – liée soit à une activation par un facteur exogène hypothétique (telle une infection) et une amplification secondaire du C3NeF, soit à un déficit de contrôle – joue un rôle important dans la physiopathologie des GN C3.

Une consommation de C3 était principalement observée dans le premier groupe de patients (patients avec C3NeF), suggérant que le C3NeF conduit à une activation systémique incontrôlée de la voie alterne du complément. Cinq des 6 patients du second groupe (ceux ayant une mutation dans un gène régulateur de la voie alterne) n'ont pas d'activation systémique. Seul un patient de ce groupe a des taux de C3 et de facteur B bas associés à un déficit hétérozygote en FH. Il est probable que ces mutations provoquent une activation tissulaire incontrôlée de la voie alterne conduisant à des dépôts de C3, le plus souvent en l'absence d'activation systémique.

La question de la localisation prédominante des dépôts de C3 dans les glomérules et le fait que des mutations du FH, FI et MCP conduisent soit à des SHU, soit à des GN C3 restent à éclaircir.

L'évolution des GN C3 est peu prédictible et il n'y a pas de traitement qui ait prouvé son efficacité chez ces patients. La mise en évidence de mutations dans les gènes des FH, FI et MCP suggère que les traitements spécifiques visant à contrôler l'activation de la voie alterne du complément en cours de développement actuellement pourraient constituer une alternative thérapeutique.

CONCLUSION

Les GN C3 semblent associées à une activation incontrôlée de la voie alterne du complément. Nous avons mis en évidence l'existence de facteurs de susceptibilité – anomalies du FH, FI et MCP – pour la survenue de GN C3. Une étude génétique des facteurs de contrôle de la voie alterne pourrait être proposée chez tous les

patients présentant une GN C3, même si le taux de C3 plasmatique est normal. Les nouveaux traitements qui visent à inhiber la voie alterne du complément, en cours d'évaluation clinique, pourraient être proposés dans cette indication.

BIBLIOGRAPHIE

1. BERGER J, NOËL LH, YANEVA H. Complement deposition in the kidney. *In* : Advances in Nephrology (vol 4). Chicago, Year book medical publishers, 1975.
2. ORTH SR, RITZ E. The nephrotic syndrome. *N Engl J Med*, 1998 ; **338** : 1202-1211.
3. WILLIAMS DG. Mesangiocapillary glomerulonephritis. *In* : J Stewart Cameron, JP Grünfeld, DNS Kerr, E Ritz, CG Winearls. Oxford Textbook of Clinical Nephrology, 2nd Ed., Vol. **3. 9**. Oxford, NY, Tokyo, Oxford University Press, 1998 : 22.
4. APPEL GB, COOK HT, HAGEMAN G et al. Membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease) : an update. *J Am Soc Nephrol*, 2005 ; **16** : 1392-1403.
5. COLVILLE D, GUYMER R, SINCLAIR RA et al. Visual impairment caused by retinal abnormalities in mesangiocapillary (membranoproliferative) glomerulonephritis type II (« dense deposit disease »). *Am J Kidney Dis*, 2003 ; **42** : E2-5.
6. MISRA A, PEETHAMBARAM A, GARG A. Clinical features and metabolic and autoimmune derangements in acquired partial lipodystrophy : report of 35 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, 2004 ; **83** : 18-34.
7. JONES G, JUSZCZAK M, KINGDON E et al. Treatment of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis with mycophenolate mofetil and steroids. *Nephrol Dial Transplant*, 2004 ; **19** : 3160-3164.
8. MANUELIAN T, HELLWAGE J, MERI S et al. Mutations in factor H reduce binding affinity to C3b and heparin and surface attachment to endothelial cells in hemolytic uremic syndrome. *J Clin Invest*, 2003 ; **111** : 1181-1190.
9. LEVY M, HALBWACHS-MECARELLI L, GUBLER MC et al. H deficiency in two brothers with atypical dense intramembranous deposit disease. *Kidney Int*, 1986 ; **30** : 949-956.
10. DRAGON-DUREY MA, FREMEAUX-BACCHI V, LOIRAT C et al. Heterozygous and homozygous factor H deficiencies associated with hemolytic uremic syndrome or membranoproliferative glomerulonephritis : report and genetic analysis of 16 cases. *J Am Soc Nephrol*, 2004 ; **15** : 787-795.
11. DRAGON-DUREY MA, LOIRAT C, CLOAREC S et al. Anti-factor H autoantibodies associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*, 2005 ; **16** : 555-563.
12. CAPRIOLI J, BETTINAGLIO P, ZIPFEL PF et al. The molecular basis of familial hemolytic uremic syndrome : mutation analysis of factor H gene reveals a hot spot in short consensus repeat 20. *J Am Soc Nephrol*, 2001 ; **12** : 297-307.
13. PEREZ-CABALLERO D, GONZALEZ-RUBIO C, GALLARDO ME et al. Clustering of missense mutations in the C-terminal region of factor H in atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Hum Genet*, 2001 ; **68** : 478-484.
14. WARWICKER P, GOODSHIP TH, DONNE RL et al. Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int*, 1998 ; **53** : 836-844.
15. JOZSI M, HEINEN S, HARTMANN A et al. Factor H and atypical hemolytic uremic syndrome : mutations in the C-terminus cause structural changes and defective recognition functions. *J Am Soc Nephrol*, 2006 ; **17** : 170-177.
16. JHA V, MURTHY MS, KOHLI HS et al. Secondary membranoproliferative glomerulonephritis due to hemolytic uremic syndrome : an unusual presentation. *Ren Fail*, 1998 ; **20** : 845-850.