

Anticorps anti-C1q dans le LES à début pédiatrique

Cécile Picard, Nicole Fabien,

Bruno Ranchin, Pierre Cochat, Alexandre Belot

Hospices Civils de Lyon,
Service d'immunologie, Service de rhumatologie et de néphrologie pédiatrique

GEAI 15 janvier 2016

LES à début pédiatrique

15-20% de tous les patients LES (< 16 ans)

Sexe ratio: 20% de ♂

Facteurs génétiques

*Mina R, Brunner HI, Arthritis Res Ther, 2013
Brunner et al. Arthritis Rheum, 2008*

Atteinte plus sévère au diagnostic (atteinte rénale)

Maladie plus active

Utilisation de traitements plus agressifs et prolongés

*Sato et al., Lupus, 2012
Livingston, Semin Arthritis Rheum, 2012
Brunner HI et al., Arthritis Rheum, 2008*

Evolution plus sévère: nécessité de marqueurs prédictifs de poussée

Glomérulonéphrite lupique

Marqueurs diagnostiques

- **Ac anti-ADNdb**: reflet de l'activité globale, faible sensibilité pour prédire une poussée
- **C3, C4**: faible sensibilité en cours de poussée, spécificité modeste dans la GN lupique active
- **biomarqueurs urinaires**: utilité encore non démontrée par de larges études

*Brunner HI, Nature Rev Rheumatology, 2011
Bertsias et al., Ann Rheum Dis, 2012*

• **Anticorps anti-C1q?**

Anticorps anti-C1q et Lupus

Chez l'adulte

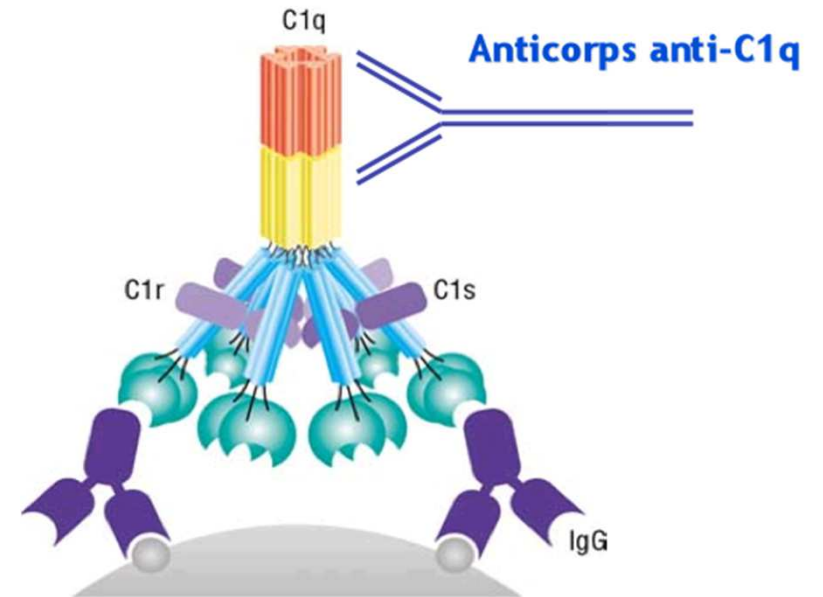
- Association forte avec la présence d'une GN lupique
- Positivité et taux corrélés à l'activité de l'atteinte rénale
- Marqueur d'activité globale/rénale controversé

Bertsias et al., Ann Rheum Dis, 2008, 2012
Jourde-Chiche et al Clin Nephrol 2012
Matrat et al, Lupus 2011
Moroni et al., Ann Rheum Dis, 2009
Trendelenburg et al. NDT, 2006
Marto et al. Ann Rheum Dis. 2005

Lupus juvénile

- Association forte avec l'atteinte rénale du lupus
- Caractère pronostique sur l'évolution de la maladie ?

Gilliam BE et al., Semin Arthritis Rheum, 2012
Wu et al., Rheumatol Int, 2011
Jesus et al., Ann NY Acad Sci, 2009



- Complexe C1: 1^{er} composant voie classique d'activation du complément

Patients & Méthodes

Etude **rétrospective**, Service de rhumatologie et néphrologie pédiatrique, HFME, Bron

Patients

- n=26, >4 critères ACR
- Age au diagnostic: 12.8 ans [4 - 17] 22F/4M
- Durée médiane de suivi: 57 mois [10 - 186]
- Sérums: 77 échantillons (moyenne par patient: 3 +/- 1)
- Score d'activité clinique: **SLEDAI**
- **29 poussées**
 - **18 poussées rénales** dont 13 prouvées histologiquement
 - **11 poussées (cutanée, neurologique...)** sans atteinte rénale

Données biologiques

Anticorps anti-C1q: IMTEC, Antigène : molécule complète de C1q humain
concentration saline élevée (NaCl 1M/L): éviter la fixation des complexes immuns sériques
en inhibant la liaison d'immunocomplexes ou d'immunoglobulines agrégées aux têtes globulaires du C1q tout en respectant la liaison des ac anti-C1q
Bühlman (idem IMTEC) /Orgentec (partie collagène like)

Seuil de positivité > 20 U/mL

Anticorps anti-ADNdb: test de Farr (Trinity Biotech)

seuil de positivité > 7 UI/mL

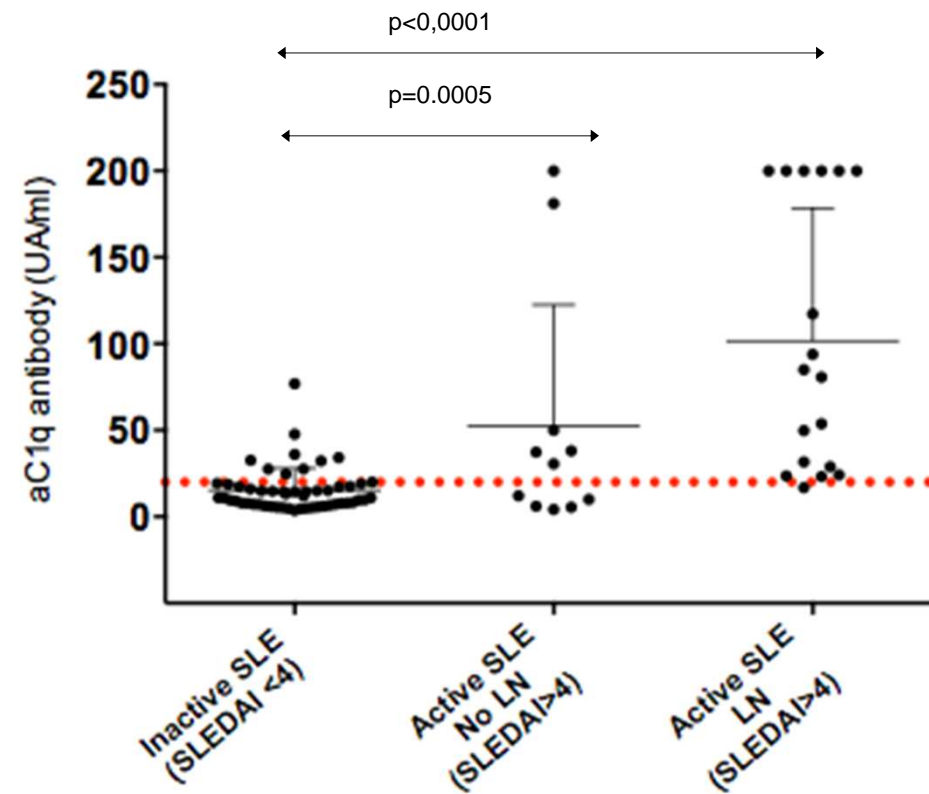
Résultats

- **Ac anti-C1q > 20 U/mL**

- 94,4% LES actifs avec atteinte rénale (LN)
Moyenne taux: 102 U/mL

- 54,5% LES actifs sans atteinte rénale (LN)
• *Moyenne taux: 52 U/mL*

- 16,7% LES hors poussées
Moyenne taux: 15 U/mL



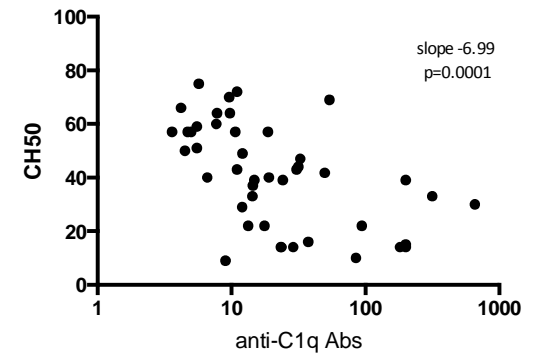
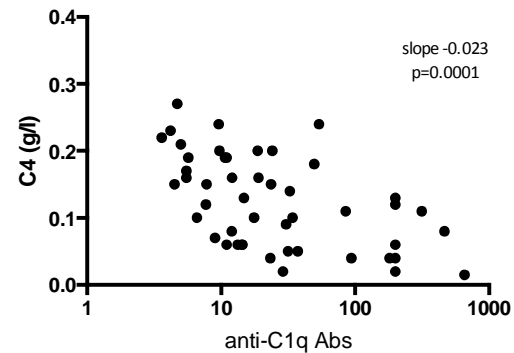
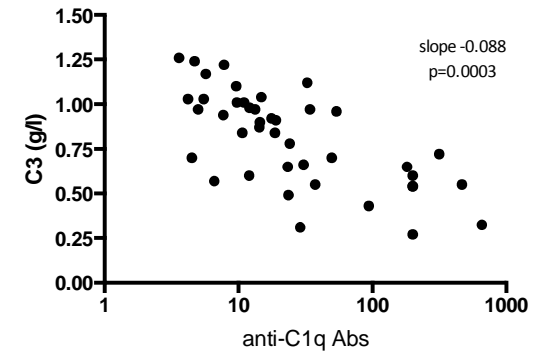
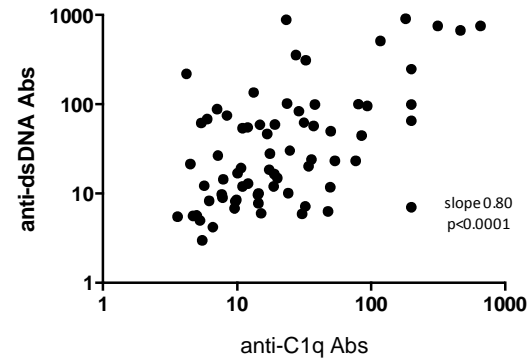
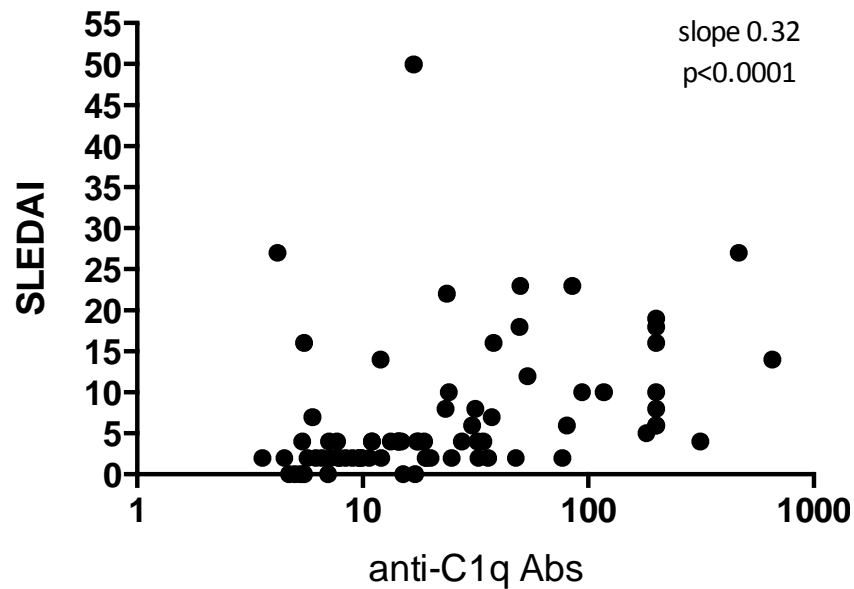
= Corrélation avec l'activité de la maladie
Plus élevée si atteinte rénale

Lupus avec atteinte rénale

	Ac anti-C1q (%)	Ac anti-ADNdb (%)
Sensibilité	89,5	93,3
Spécificité	80,7	20,9
Valeur prédictive Positive	60,7	29,2
Valeur prédictive Négative	95,8	90
OR (95% CI)	35, 55 (7,1-177,2)	3,7 (0,43-32,1)

- Si Ac anti-C1q négatifs: atteinte rénale peu probable
- Test diagnostique + puissant que chez l'adulte (VPP=50%)

Résultats



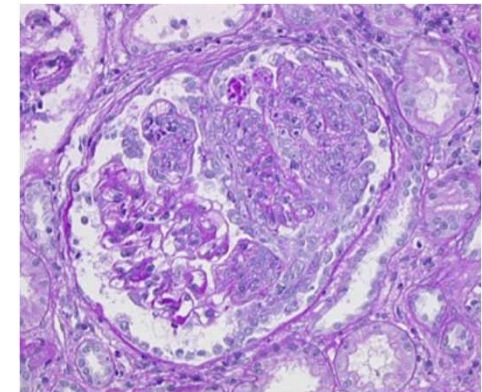
- Ac anti-C1q significativement associés à l'activité de la maladie (SLEDAI)

- Ac anti-C1q significativement associés aux ac anti-ADNdb (corrélation +), et fractions C3, C4 et CH50 du complément (corrélation -)

Résultats

Classification histologique biopsie rénale (ISN/RPS) et ac anti-C1q

	II	III	IV	V
n biopsies	3	4	4	2
Anti-C1q positifs (%)	100	100	100	50
anti-C1q <i>moyenne taux (U/mL)</i>	162	80	120	20



Absence de corrélation entre le type histologique et présence/taux des anticorps anti-C1q

Conclusion



- *Associé à l'activité de la maladie*
- *Négativité des anti-C1q: écarte une atteinte rénale*
- *Marqueur prédictif de l'activité de la maladie voire > atteinte rénale tout au long de l'évolution de la maladie*

Consultation rhumatologie

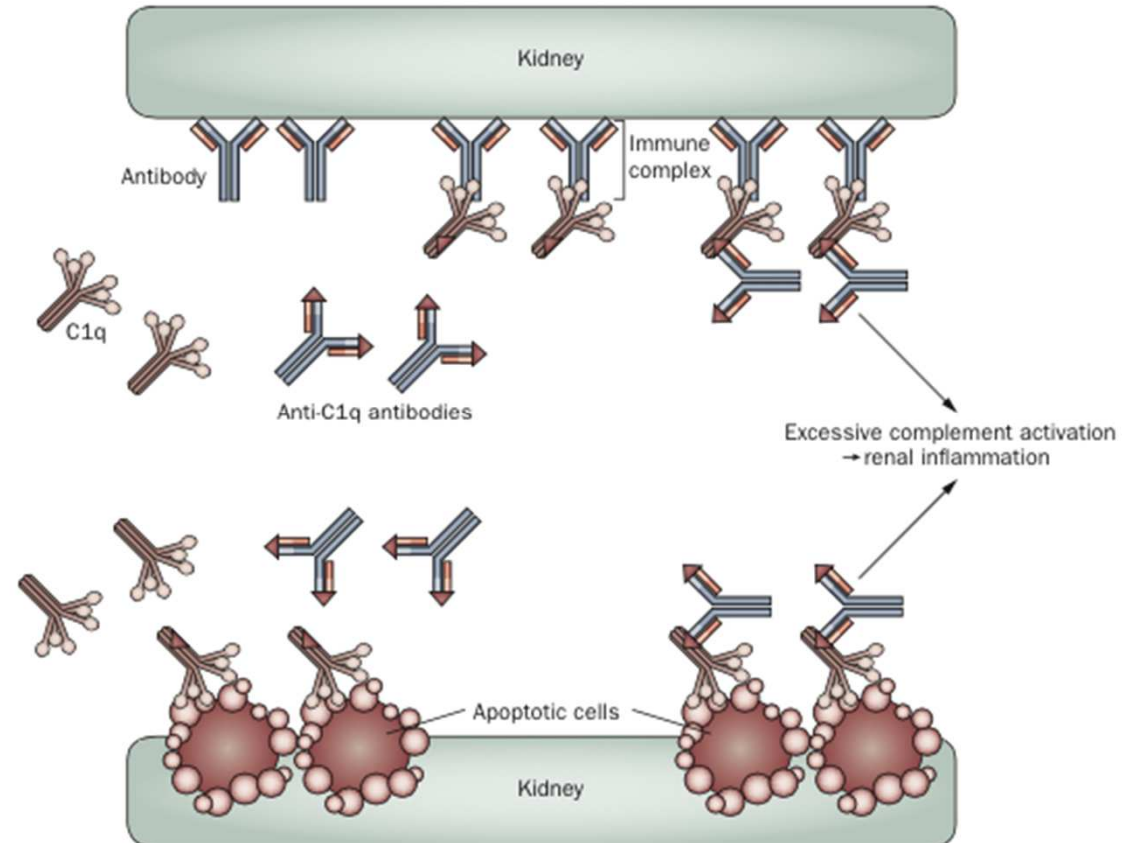
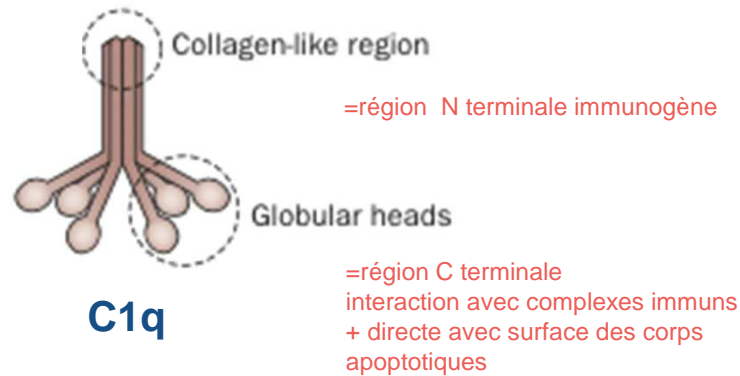
premier patient du jour...elle est vraie !

Docteur, comme vous aviez écrit à mon médecin que j'étais atteint d'un rhumatisme inflammatoire avec anticorps anti citronnés...j'ai arrêté les agrumes, tout en prenant le methotrexate !!!!!

Back up

Anticorps anti-C1q et Lupus

Pickering and Botto, Nat Rev Rheumatol, 2010



**Rôle pathogénique / LES

- association étroite taux ac anti-C1q et hypocomplémentémie

Induction d'un déficit secondaire en C1q ou interférence avec la capacité du C1q à éliminer les immunocomplexes des tissus et cellules apoptotiques?

- Activation de la voie classique du complément ?

- Ac en réagissant avec le C1q lié à des CIC déposés sur le glomérule ou formés in situ, amplifie l'activation du système complément et induit des réactions inflammatoires et le développement d'une glomérulonéphrite

**Lupus monogénique par déficit en C1q