

Rare Variants in Complement Gene in C3 Glomerulopathy and Immunoglobulin-Mediated Membranoproliferative GN

Meuleman MS et al. *CJASN*. 2022 Oct;81(10):1420-1427.

<https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/37615951/>

PMCID: 37615951

DOI: 10.2215/CJN.0000000000000252.

Mots-clés : Complément, Glomérulopathie, Génétique, Variants rares, glomérulopathies membrano-prolifératives.

Introduction

La glomérulopathie à dépôts de C3 (GC3) et les glomérulonéphrites membrano-proliférative à dépôts d'immunoglobuline (GNMP-Ig) idiopathique sont des pathologies rénales rares, secondaires à une activation excessive de la voie alterne du complément. Le plus souvent il s'agit de formes acquises, en rapport avec la présence d'auto-anticorps ciblant les protéines ou complexes du complément. Plus rarement, dans 10 à 20% des cas, les patients sont porteurs de variants dans les gènes codants pour des protéines du complément (principalement les deux régulateurs facteur F (CFH) et facteur I (CFI) et la protéine centrale du système, le C3). Peu de travaux se sont attachés à décrire spécifiquement la présentation clinico-biologique et le devenir des formes génétiques de GC3/GNMP-Ig.

L'objectif était de présenter une caractérisation clinique et immunologique des patients porteurs d'une GC3/GNMP-Ig associée à un variant rare dans les gènes de *CFH*, *CFI* ou *C3* au sein de la cohorte française des GC3/GNMP-Ig.

Méthode

Etude rétrospective dans laquelle ont été inclus tous les patients diagnostiqués pour une GC3 ou une GNMP-Ig, adressés au laboratoire d'immunologie de l'hôpital George Pompidou pour une exploration génétique des protéines du complément entre 2002 et 2018 et chez qui a été identifié un variant rare (fréquence d'allèle mineure inférieure à 0,1%) dans un des gènes codant pour *CFH*, *CFI* ou *C3*.

Les données clinico-biologiques au diagnostic ainsi que la survie rénale de ces patients étaient comparés à celles de 211 patients porteurs d'une GC3 ou GNMP-Ig idiopathique sans variant retrouvé lors de l'exploration génétique, pour lesquels les données étaient disponibles.

Résultats

Trois cent quatre-vingt-dix-huit patients porteurs d'une GC3 (n=296) ou d'une GNMP-Ig (n=102) ont bénéficié d'une exploration génétique sur la période. Cinquante-trois variants rares différents dans les gènes *CFH*, *CFI* et *C3* ont été identifiés chez 66 (17%) des patients.

Trente-huit (72%) des variants étaient classés pathogéniques, dont 20/30 (66%) et 11/13 (84%) associés à un défaut de synthèse de FH et FI respectivement. Trente-huit, 16 et 12 patients respectivement étaient porteurs d'un variant de *CFH*, *CFI* et *C3* respectivement.

En dehors d'une protéinurie plus importante et d'une moins bonne fonction rénale, la présentation clinique n'était pas différente entre le groupe porteur d'un variant ou non. Quarante-quatre pourcents des patients avec variant étaient des femmes. Au moment du diagnostic, 69% étaient adultes, le DFG médian (Q1-Q3) était de 49(28-86)ml/min/1.73m², la protéinurie médiane de 2.9(1.5-4.3), sans qu'il n'y ait de différence entre les 3 groupes de variants. Les stigmates biologiques de microangiopathie thrombotique (MAT) étaient plus fréquents chez les porteurs d'un variant de *CFI* (5/14 (36%) vs 1/37 (3%) et 0% dans les groupes *CFH* et *C3*, $p < 0,001$). La fréquence d'un déficit quantitatif en FH et FI était plus importante dans le groupe avec variant rare ($p < 0,001$) alors que les dosages de *C3*, *C4* et *sC5b-9* n'étaient pas différents entre les groupes avec vs sans variant.

Le pronostic rénal était moins bon dans le groupe de patients avec variant vs sans variant avec une survie rénale estimée par Kaplan Meyer à 5 ans de 82% dans les GC3/GNMP-Ig sans variant comparée à 31%, 42% et 75% dans les groupes avec variant de *C3*, *CFI* et *CFH* respectivement ($p < 0,001$). Le pronostic rénal défavorable chez les patients porteurs d'une GC3/GNMP-Ig associée à un variant rare était observé dans les analyses en sous-groupes selon l'âge ou le traitement reçu.

Points forts

- Large cohorte (au vu de la rareté de la pathologie) de GC3/GNMP-Ig ayant bénéficié d'une exploration des protéines du complément
- Phénotypage détaillés des patients : clinique, biologique, immunologique.

Points faibles

- Maladie rare donc effectif réduit.
- Travail rétrospectif
- Pas de donnée fonctionnelle de caractérisation des variants identifiés

Conclusions

La prévalence de variants rares dans les gènes *CFH*, *CFI* ou *C3* était de 17% au sein de la cohorte française des GC3/GNMP-Ig idiopathiques. En dehors d'un déficit quantitatif en FH ou FI, et d'une fréquence accrue de MAT biologique dans les formes associées à un variant de *CFI*, aucun élément clinico-biologique au diagnostic ne distinguait les formes associées à un variant génétique de celles sans variant. Le pronostic rénal était moins dans les formes génétiques de GC3/GNMP-Ig, en particulier celles associées à un variant de *C3* ou *CFI*.

L'exploration génétique du complément doit donc être proposée à tous les patients porteurs d'une GC3/GNMP-Ig idiopathique, en particulier en cas de déficit en FH ou FI, en absence de C3Nef ou de maladie rapidement progressive.

Marie-Sophie Meuleman pour la *commission de Néphrologie Clinique*