



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com


Article original

Le phénotype des lupus familiaux ou syndromiques n'est pas différent des autres formes de lupus juvéniles[☆]



Olivia Weill^a, Stéphane Decramer^a, Christophe Malcus^b, Behrouz Kassai^{c,d},
 Isabelle Rouvet^e, Tiphane Ginhoux^c, Yanick Crow^{f,g}, Frédéric Rieux-Laucat^h,
 Pauline Soulas-Sprauel^g, Anne Pagnier^h, Isabelle Koné-Pautⁱ, Maryam Piramⁱ,
 Caroline Galeottiⁱ, Charlotte Samaille^j, Héloïse Reumaux^k, Aurélia Lanteri^l,
 Sandrine Morell Dubois^l, Hélène Lefebvre^l, Stéphane Burtey^m, François Maurierⁿ,
 Aurélia Carbasse^o, Irène Lemelle^p, Ulrich Meinzer^q, Véronique Despert^r, Hugues
 Flodrops^s, Nicole Fabien^t, Bruno Ranchin^u, Eric Hachulla^l, Brigitte Bader-Meunier^{f,v},
 Alexandre Belot^{u,*}

^a Service de médecine interne, néphrologie, rhumatologie, hypertension pédiatrique, centre de référence des maladies rénales rares du Sud Ouest, SORARE, hôpital des enfants, CHU de Toulouse, 31059 Toulouse, France

^b Service d'immunologie, hôpital Edouard-Herriot, hospices civils de Lyon, 69437 Lyon, France

^c EPICIME-CIC 1407 de Lyon, Inserm, service de pharmacotoxicologie, CHU de Lyon, 69677 Bron, France

^d Université de Lyon, université Lyon 1, CNRS, UMR 5558, laboratoire de biométrie et biologie évolutive, 69622 Villeurbanne, France

^e Centre de biotechnologie cellulaire et biotèque, groupe hospitalier Est, hospices civils de Lyon, 69677 Bron, France

^f Division of Evolution and Genomic Sciences, School of Biological Sciences, Faculty of Biology, Medicine and Health, University of Manchester, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, UK

^g Inserm UMR 1163, laboratory of neurogenetics and neuroinflammation Paris-Descartes university, Sorbonne-Paris-Cité, institut Imagine, hôpital Necker–enfants-malades, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 75015 Paris, France

^h UMR 1163, laboratoire d'immunogénétique des maladies auto-immunes pédiatriques, institut Imagine, 75015 Paris, France

ⁱ Service de rhumatologie pédiatrique, centre de référence des maladies auto-inflammatoires de l'enfant (CeRéMAI), CHU de Bicêtre, AP–HP, université Paris-Saclay, université Paris-Sud, 94276 Kremlin-Bicêtre, France

^j Unité de Néphrologie pédiatrique, CHU Lille, F-59000 Lille, France

^k Unité de Rhumatologie pédiatrique CHU Lille, F-59000 Lille, France

^l Service de médecine interne, centre national de référence des maladies auto-immunes et systémiques rares, hôpital Claude-Huriez, FHU IMMNeNT, université de Lille, 59037 Lille, France

^m Centre de néphrologie et de transplantation rénale, Aix-Marseille université, Assistance publique–Hôpitaux de Marseille, France

ⁿ Médecine interne, hôpitaux privés de Metz, 57070 Metz, France

^o Service de pédiatrie, CHU de Montpellier, 34295 Montpellier, France

^p Service d'hémo-onco pédiatrie, CHRU de Nancy, 54511 Vandœuvre-les-Nancy, France

^q Service de pédiatrie générale, maladies infectieuses et médecine interne pédiatrique, hôpital Robert-Debré, Inserm, U1149, centre de recherche sur l'inflammation, Paris, AP–HP, 75019 Paris, France

^r Service de pédiatrie Grands Enfants–Adolescents, CHU hôpital Sud, 35033 Rennes, France

^s Service de pédiatrie, CHU la Réunion site de Saint-Pierre, BP 350, 97448 Saint-Pierre, France

^t Laboratoire d'auto-immunité, service d'immunologie humorale, hospices civils de Lyon, CHLS, 69495 Pierre-Bénite, France

^u Inserm U1111, service de néphrologie et rhumatologie pédiatrique, hôpital Femme–Mère–Enfant et université de Lyon 1, 57, boulevard Pinel, 69677 Bron, France

^v Immunologie et rhumatologie pédiatrique, hôpital Necker, AP–HP, 75015 Paris, France

I N F O A R T I C L E

Historique de l'article :

Accepté le 16 septembre 2016

Disponible sur Internet le 13 février 2017

Mots clés :

Lupus érythémateux systémique
 Lupus monogénique

R É S U M É

Objectif. – L'étude des formes pédiatriques de lupus érythémateux systémique (LES) a permis récemment l'identification de formes monogéniques de LES. L'objectif principal de cette étude est de décrire les premiers patients inclus dans l'étude GENIAL/LUMUGENE et les comparer aux données de la littérature. L'objectif secondaire est d'identifier les patients à plus forte composante génétique sur une base clinico-biologique.

Méthodes. – L'étude GENIAL/LUMUGENE est une étude nationale clinique, immunologique et génétique des lupus à début pédiatrique (*clinical trial* : NCT01992666). Les 64 premiers patients âgés de moins

DOI de l'article original : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2016.12.008>.

[☆] Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais la référence anglaise de *Joint Bone Spine* avec le DOI ci-dessus.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : alexandre.belot@chu-lyon.fr (A. Belot).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rhum.2016.09.009>

1169-8330/© 2016 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de Société Française de Rhumatologie.

de 18 ans inclus dans ce premier volet de l'étude ont fait l'objet d'un recueil rétrospectif des données clinico-biologiques. Les sous-groupes ont été déterminés a priori et définissent : (1) les lupus syndromiques ($n = 10$), (2) les lupus familiaux ($n = 12$) et (3) les autres formes de lupus précoces ($n = 42$).

Résultats. – La constitution de groupes de patients, a priori, sur la base des connaissances des signes cliniques ou épidémiologiques des lupus monogéniques identifie d'une part un âge au début plus précoce dans les formes syndromiques ($p < 0,05$) et une moindre fréquence de l'atteinte articulaire dans les formes familiales.

Conclusions. – Cette étude ne permet pas, sur la base des données cliniques et épidémiologiques seules, de déterminer un sous-groupe de patient partageant une présentation ou une évolution commune. Cette observation peut être liée au faible effectif ou témoigner de la grande hétérogénéité des lupus juvéniles. L'analyse de ces patients par les nouvelles techniques de séquençage pourrait identifier des éléments de l'hérédité responsable de cette variabilité importante.

© 2016 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de Société Française de Rhumatologie.

1. Introduction

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto-immune multisystémique d'origine plurifactorielle secondaire à des facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux. Quinze pour cent des cas de LES débutent avant l'âge de 16 ans. [1,2] Les lupus à début pédiatrique sont plus sévères que les lupus du jeune adulte et les facteurs génétiques y jouent un rôle plus important. [3,4] Au cours des 10 dernières années, l'étude des formes précoces, syndromiques et familiales de lupus a permis la description de nouvelles causes génétiques de lupus monogéniques. Les principales causes impliquées sont les déficits génétiques en complément, les interféronopathies et le déficit de l'apoptose. [5] Les causes génétiques identifiées sont rares mais leur identification va être facilitée du fait des avancées technologiques en matière de séquençage. L'étude GENIAL (GENetic & Immunologic Abnormalities in Systemic Lupus Erythematosus)/LUMUGENE (*clinical trial* : NCT01992666) est une étude clinique consacrée à l'exploration des anomalies génétiques et immunologiques associées au LS à début pédiatrique. L'objectif principal de cette première étude est de comparer les caractéristiques clinico-biologiques des premiers patients inclus aux données des cohortes historiques et de déterminer si les sous-groupes de patients supposés à plus grande participation génétique ont un profil évolutif différent.

2. Méthodes

Nous avons étudié les données cliniques et biologiques des patients ayant un LES à début pédiatrique inclus dans l'étude GENIAL/LUMUGENE entre décembre 2011 et août 2015. Tous les patients remplissaient les critères définis par l'American College of Rheumatology (ACR) de LS. Ils ont été inclus dans 14 centres hospitaliers pédiatriques en France. À partir de 2013, toutes les données ont été collectées de façon prospective. Les données antérieures à 2013 ont été récoltées de façon rétrospective à partir des dossiers cliniques. Dans le même temps, une banque de tissus biologiques pour analyses immunologiques et génétiques a été créée. L'approbation du comité d'éthique a été obtenue auprès du comité d'éthique Sud-Est III (2013-011B) ainsi que les accords auprès de la CNIL (DR-2013-354) et du CCTIRS (2013.223).

Les patients inclus dans l'étude devaient être suivis pour un LES (selon les critères ACR) à début pédiatrique (< 18 ans), bénéficiaires du régime de sécurité sociale français, avec obtention du consentement de participation à l'étude.

Trois sous-groupes de patients ont été définis sur la base des connaissances actuelles des LS monogéniques (i.e. symptômes spécifiques associés aux interféronopathies, aux déficits de

l'apoptose, aux déficits en complément ou notion de consanguinité ou d'agrégation familiale) (Fig. 1) :

- groupe 1 : groupe de lupus syndromiques défini par la présence d'au moins un des symptômes suivants : retard de croissance staturo-pondéral (non expliqué par les traitements), retard mental, malformation cardiaque, pulmonaire ou rénale, engelures, lymphoprolifération ou calcifications cérébrales ;
- groupe 2 : groupe de lupus familiaux incluant les patients ayant un antécédent familial de lupus au premier degré ou avec antécédent familial de consanguinité ;
- groupe 3 : groupe des autres lupus précoces regroupant les autres cas de lupus ayant été diagnostiqués avant l'âge de 18 ans.

Les données recueillies comprenaient les antécédents médicaux familiaux, l'âge au diagnostic, le sexe, l'origine ethnique, une liste exhaustive des examens cliniques et de laboratoire effectués au cours du suivi ainsi que les traitements. L'activité de la maladie a été évaluée par le score de Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI). Les données biologiques à l'inclusion ont été analysées : numération formule sanguine, vitesse de sédimentation (VS), protéinurie, créatininémie, complément (CH50, C3, C4), anticorps (Ac) antiphospholipides, auto-Ac spécifiques comprenant des anticorps antinucléaires (ANA), anti-ADNn, Ac anti-SSA, anti-SSB, anti-Sm et anti-RNP. Les autres données recueillies incluaient les résultats de biopsie rénale, classés selon la classification des néphropathies lupiques de 2003 de l'International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) [6]. Les tests statistiques utilisés étaient le test exact de Fisher et le test de Mann-Whitney.

3. Résultats

Nous avons inclus 64 patients. L'âge médian au diagnostic de lupus était de 12,4 ans (1,2–16). Le sex-ratio (F/M) était de 4,3 :1. Les manifestations cliniques anciennes ou actuelles les plus fréquentes dans notre étude étaient les atteintes articulaires (85,9 %), suivies des atteintes cutanées (79,7 %), hématologiques (71,9 %) et rénales (43,7 %). L'histologie rénale a été réalisée chez 25 enfants et retrouvait préférentiellement des atteintes de classe IV de la classification ISN/RPS 2003 : classe II (1 patient), classe IIIA (5 patients), classe IV-S(A) (2 patients), classe IV-G(A) (7 patients), classe IV-S(A/C) (3 patients), IV-G(A/C) (2 patients), IV-S(C) (1 patient), classe V (7 patients), classe VI (2 patients). Parmi les 25 patients, 5 d'entre eux présentaient une atteinte combinée [IV-S(C)+V ; IV-G(A/C)+V ; IIIA+V ; IIIA+IV-G(A) ; IV-G(A)+V].

Les patients ont été classés en trois groupes décrits ci-dessus. Dix patients ont été inclus dans le groupe 1. Cinq patients présentaient un retard de croissance staturo-pondéral non expliqué par les

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5670170>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5670170>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)