UNIVERSITÉ DE LILLE

UFR3S-MÉDECINE

Année 2025

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Caractéristiques et pronostic des patients atteints de maladie associée aux IgG4 avec hypocomplémentémie dans une cohorte française

Présentée et soutenue publiquement le 14 octobre 2025 à 18h00

au Pôle Formation

par Léa SAVORNIN

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Éric HACHULLA

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Nicolas SCHLEINITZ

Madame le Docteur Aurore COLLET

Monsieur le Docteur Louis TERRIOU

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur David LAUNAY

AVERTISSEMENT

L’université n’entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations :

Maladie associée aux IgG4 - MAG4

IgG4-related disease - IgG4-RD

IgG4-related disease Responder Index - IgG4-RD RI

IgG4-kidney related disease - IgG4-KRD

Computed tomography - CT

Positron emission tomography - PET

Standard deviation - SD

Interquartile range - IQR

Composant 1q - C1q

Récepteurs Fc gamma - FcyR

Table des matières :

Avertissements 3
Liste des abréviations 4
Table des matières 5
Introduction générale 6
Abstract 10
Introduction 11
Materials and Methods 12
Patient inclusion 12
Clinical data and laboratory parameters 12
Treatment response and relapse 12
Statistical analysis 12
Results 13
Clinical characteristics of patients with IgG4-RD 13
Comparison of involved organs between hypocomplementemia and normal complement groups 13
Comparison of biological characteristics between hypocomplementemia and normal complement groups 15
Correlations between C3, C4 levels and clinical et biological characteristics at baseline 15
Treatment in IgG4-RD with and without hypocomplementemia 17
Comparison of relapse in hypocomplementemia group and normal complement group 17
Discussion 19
Conclusion 21
Discussion générale 22
Conclusion et perspectives 26
Références 27
Annexes 31
Supplemental table 31
Table S1. Treatment at relapse of patients with IgG4-related disease with and without hypocomplementemia. 31
Table S2. Correlation between C3 and C4 and IgG, IgG1, IgG4, number of organs involved and IgG4-RD RI. 31
Figure S1. Kaplan-Meier survival analysis of patients with IgG4-RD 32
Table S3. Survival probability of patients with IgG4-RD. 32
Table S4. Survival probability of patients with IgG4-RD with and without hypocomplementemia. 33

Introduction générale :

La maladie associée aux IgG4 (MAG4) est une maladie fibro-inflammatoire systémique avec une origine présumée auto-immune, qui a été décrite pour la première fois en 2003[1,2]. Contrairement aux maladies auto-immunes classiques, c'est une maladie qui touche préférentiellement les hommes avec un ratio de 2,2 :1[3] et une médiane d'âge entre 50 et 60 ans[4]. Il s'agit d'une maladie rare avec environ 0,78 à 1,39 personnes atteintes sur 100 000 aux États-Unis[5,6]. Au Japon, l'incidence est d'environ 0,3 à 1 pour 100 000 habitants[7].

La MAG4 est liée à une infiltration de lymphoplasmocytes et notamment de plasmocytes présentant une IgG4 dans les tissus. Cette infiltration est responsable d'une inflammation et d'une fibrose variable dans les tissus leur donnant un aspect pseudo tumoral. Cette infiltration est composée de lymphocytes B, de plasmablastes, de cellules T régulatrices, de lymphocytes T CD8 + et de lymphocytes T CD4 + cytotoxiques. Il existe probablement une interaction particulière entre les lymphocytes B et les lymphocytes T auxiliaires CD4 + qui favoriserait le changement de classe IgG4 selon une médiation Th2[8,9]. La pathogénicité exacte des IgG4 dans la maladie reste mal connue, on ignore si elles participent directement aux dommages tissulaires ou si elles ont, au contraire, un rôle protecteur anti-inflammatoire[10,11].

La présentation clinique des MAG4 est très hétérogène. Pratiquement tous les organes peuvent être atteints. D'une manière générale, les organes les plus souvent atteints sont les glandes salivaires et lacrymales, les ganglions, le pancréas et les voies biliaires, les reins, les gros vaisseaux et le rétropéritoine. Les poumons peuvent également être atteints, ainsi que le système nerveux central.

Les symptômes peuvent venir directement de l'inflammation présente dans les tissus ou être secondaire à l'effet pseudo tumoral local. Les symptômes généraux sont rares. La fièvre et une altération importante de l'état général doivent faire remettre en cause le diagnostic[4,12]. La MAG4 regroupe des syndromes décrits depuis plusieurs années et considérés autrefois comme indépendants, comme la pancréatite auto-immune de type 1, la thyroïdite de Riedel[13] ou le syndrome de Mikulicz.

Plusieurs phénotypes ont été identifiés : Le phénotype hépatite et cholangite, le phénotype aortite et fibrose rétropéritonéale, le phénotype tête et cou qui touche préférentiellement les femmes asiatiques, avec une association avec les manifestations allergiques ; et enfin le phénotype syndrome de Mikulicz et atteinte générale avec souvent un taux sérique d'IgG4 plus élevé et des formes plus actives[12]. En termes de pronostic la forme tête et cou semble être la plus difficile à traiter avec des rechutes plus rapides[14].

Le principal marqueur biologique de la maladie est l'élévation des IgG4 que l'on peut retrouver chez 55 à 97 % des patients selon les séries[12,15,16]. Plus l'élévation est importante, plus la spécificité augmente, cependant on sait aussi qu'on peut retrouver une élévation des IgG4 sériques dans d'autres pathologies infectieuses, auto-immunes ou néoplasiques[17,18]. D'autres marqueurs sont parfois retrouvés, notamment l'élévation des IgG1, des IgE et des éosinophiles. Moins fréquemment on peut observer un syndrome inflammatoire qui reste le plus souvent modéré et une hypergammaglobulinémie polyclonale[19].

L'aspect histopathologique caractéristique des maladies associées aux IgG4 comporte un infiltrat lympho-plasmocytaire dense de cellules T, de cellules B, d'éosinophiles et de plasmocytes. Une fibrose storiforme qui peut être présente même à des stades précoces de la maladie et dans 50% des cas une phlébite, plus ou moins oblitérante

avec une destruction de la paroi des vaisseaux et de la limitante élastique interne. La numération tissulaire des plasmocytes IgG4 + et un rapport IgG4/IgG supérieur à 40% sont également des éléments importants mais peuvent être retrouvés dans d'autres pathologies[20]. L'examen anatomopathologique pris isolément n'est donc pas suffisant pour le diagnostic de la maladie.

Depuis 2019 le diagnostic se fait selon les critères de classification de l'ACR/EULAR de 2019. Il s'agit de critères de classification et non de critères de diagnostic mais ils peuvent aider en pratique clinique. Pour pouvoir appliquer ces critères de classification les patients doivent présenter un « critère d'entrée » qui correspond soit à une atteinte clinico-radiologique soit à une atteinte histologique compatible avec une MAG4. Les patients ne doivent présenter aucun critère d'exclusion afin d'écarter des pathologies infectieuses, tumorales ou auto-immunes autres. La troisième étape consiste à appliquer des critères d'inclusion pondérés, cliniques, biologiques ou histologiques. Les patients avec un score final supérieur à 20 peuvent être classés comme ayant une MAG4 avec une spécificité allant de 97,8% à 99,2% et une sensibilité allant de 82% à 85,5%[21].

La MAG4 est connue pour être très cortico-sensible. Il s'agit du traitement de première intention mais le taux de rechute reste important entre 46% à 90% dans les 3 ans suivant le diagnostic que ce soit pendant la décroissance de la corticothérapie ou après son arrêt[12]. Une absence de réponse initiale à la corticothérapie doit faire remettre en cause le diagnostic de la maladie. Les traitements de deuxième ligne ne sont pas consensuels et reposent essentiellement sur les immunosuppresseurs et sur le rituximab[22,23].

À côté des marqueurs biologiques classiques, l'hypocomplémentémie est fréquemment retrouvée dans la MAG4. 56% des patients français[19], un tiers des

patients japonais[24] et presque 20% des patients américains avec une maladie active ont une hypocomplémentémie[25].

Le système du complément est un ensemble de protéines circulantes et associées à la membrane qui joue un rôle important dans l'immunité innée et adaptative. La cascade du complément peut être déclenchée par trois voies : la voie alterne, la voie classique et la voie des lectines. Le complément remplit trois fonctions principales, l'opsonisation et la phagocytose, la régulation de l'inflammation et la lyse cellulaire via le complexe d'attaque membranaire. L'hypocomplémentémie est définie par une diminution du C3 et/ou du C4[26,27].

Dans la MAG4, l'hypocomplémentémie a initialement été décrite dans les pancréatites auto immunes[28] et dans l'atteinte rénale[29,30]. Saeki et al. et Fujisawa et al., entre autres avaient déjà décrit cette association à plusieurs reprises[29–31]. Wang et al. rapportent même une association entre l'hypocomplémentémie et une fibrose storiforme plus sévère[32]. A l'heure actuelle, plusieurs études asiatiques ont tenté de définir les caractéristiques des patients atteints de maladie associée aux IgG4 avec hypocomplémentémie[33,34].

Fujita et al rapportaient plus de rechute et d'atteintes rénales dans le groupe hypocomplémentémie, ce qui n'avait pas été retrouvé dans l'étude de Peng et al. Dans les deux études on retrouvait en revanche plus d'atteinte ganglionnaire et pulmonaire chez les patients avec un complément diminué. Toutes ces études ont été conduites sur des populations asiatiques. Il n'existe à notre connaissance aucune étude française visant à comparer les caractéristiques cliniques et biologiques et le pronostic des patients avec hypocomplémentémie dans les MAG4. Il nous semblait intéressant de mener cette étude afin de pouvoir confirmer ces données sur une population française.

Characteristics and Outcomes of Patients with IgG4-Related Disease and Hypocomplementemia in a French Cohort.

Abstract:

Background: Immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD) is a rare systemic immune-mediated disorder characterized by fibroinflammatory infiltrates. Among the biological abnormalities observed in IgG4-RD, hypocomplementemia is frequently observed. The aim of this study was to assess the clinical and biological characteristics as well as the prognosis of patients with IgG4-RD and hypocomplementemia in a French cohort.

Method: In this retrospective study, 73 patients diagnosed with IgG4-RD were included. Patients were divided into a hypocomplementemia group and a normal complement group. Hypocomplementemia was defined as decreased serum C3 and/or C4 levels. We compared demographic data, clinical features, laboratory findings, treatments and outcomes between the two groups.

Results: 34 patients had hypocomplementemia and 39 had normal complement at baseline. The mean age at diagnosis was approximately 61±13 years in both groups with a male predominance (76%). Patients with hypocomplementemia had a greater number of affected organs and a higher IgG4-RD RI score. They were more likely to have renal, lymph node and pancreatic involvement. Serum levels of total IgG, IgG1 and IgG4 were significantly higher in this group. C3 and C4 levels were inversely correlated with total IgG, IgG1, IgG4, the number of organs involved and the IgG4-RD RI. Relapses occurred more frequently in the hypocomplementemia group compared to the normal complement group (61.8% vs 33.3%, p=0.02). The median progression-free survival was 4.4 years for patients with hypocomplementemia and was not reached in the normal complement group, with a significant difference (p=0.029).

Conclusion: The clinical presentation, laboratory parameters and prognosis of IgG4-RD patients with hypocomplementemia differ from the normal complement group. Hypocomplementemia could be a good marker at baseline for disease activity and could help guide treatment strategies and follow-up.

Introduction:

Immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD) is a rare systemic immune-mediated disorder characterized by fibroinflammatory infiltrate. IgG4-RD predominantly affects men, with a mean age of onset between 50 and 60 years[3,4]. It is characterized by a lymphoplasmacytic tissue infiltration, notably including IgG4 positive plasma cells, which can lead to a pseudotumor effect. The exact pathogenic role of IgG4 remains unclear. Clinical presentations are highly heterogeneous. The most frequently involved organs include lymph nodes, salivary glands, biliary tract, liver, pancreas, kidney, large vessels, and retroperitoneum. Pulmonary and central nervous system involvement has also been reported[12].

Diagnosis can be challenging due to the absence of a specific diagnostic test. Elevated serum IgG4 levels, although commonly observed, are neither specific nor required for diagnosis, and histological findings may also present limitations. Currently, the diagnosis relies on the 2019 ACR/EULAR classification criteria[21].

Among the biological abnormalities observed in IgG4-RD, hypocomplementemia has been reported in 56% of French patients, approximately one-third of Japanese patients and nearly 20% of American patients with active disease[19,24,25].

Hypocomplementemia is defined by decreased level of C3 and/or C4. The complement system is a network of circulating and membrane-associated proteins that play a central role in both innate and adaptive immunity. It can be activated via the classical, lectin or alternative pathway, and serves three main functions: opsonization , regulation of inflammation, and cell lysis through the membrane attack complex. Complement abnormalities are known to be associated with other autoimmune diseases, such as systemic lupus erythematosus, certain types of vasculitis, and rheumatoid arthritis[35].

Hypocomplementemia was initially described in IgG4-RD in the context of renal and pancreatic involvement[28–31]. More recently, studies conducted in Asian populations have sought to better characterize the clinical features and prognosis of these patients[33,34].

All of these studies have been conducted on Asian populations. To our knowledge, no European study has aimed to compare the clinical and biological characteristics and the prognosis of patients with hypocomplementemia in IgG4-RD. We believed it is relevant to confirm these findings in a French population. In this study, we aimed to investigate the clinical and biological characteristics, as well as the prognosis, of patients with IgG4-related disease and hypocomplementemia in a French cohort.

Materials and Methods:

Patient inclusion:

We conducted a retrospective, observational, multicenter study involving Lille University Hospital, La Timone Hospital (AP-HM), and Valenciennes General Hospital. Patients followed for IgG4-RD between 2019 and 2024 were recruited. All included patients met the 2019 ACR/EULAR classification criteria of IgG4-RD with a score above 20. In accordance with these criteria, patients with active autoimmune, neoplastic or infectious diseases were excluded. A total of 85 patients were initially identified, of whom 12 were excluded due to missing key data.

Patients with decreased complement levels at diagnosis, defined as C3<0.81 g/L and/or C4<0.15 g/L[36], were classified in the hypocomplementemia group.

Clinical data and laboratory parameters:

The following clinical data were collected from patients' medical records at the time of diagnosis: age, sex, history of allergy, organs involved, treatment regimens, relapse occurrence and time to relapse. Disease activity was assessed using the IgG4-RD Responder Index (IgG4-RD RI).

Biological assessment included complete blood count, assessment of renal function and systemic inflammation, serum complement levels (C3, C4, CH50), immunoglobulin levels (IgG, IgA, IgM), IgG subclasses, total IgE, and rheumatoid factor.

Relapse was assessed based on the reappearance of clinical symptoms and/or radiological evidence (e.g. computed tomography (CT), positron emission tomography (PET) imaging).

Treatment response and relapse:

Relapse was defined as the recurrence of clinical symptoms, and/or radiological progression, and with or without an elevation in serum IgG4 levels. Time to relapse was defined as the interval between treatment initiation and the occurrence of relapse. Treatment strategies were categorized as follows: therapeutic abstention, corticosteroids monotherapy, corticosteroids combined with rituximab and corticosteroids combined with immunosuppressive agents.

Statistical analysis:

Continuous variables were reported as mean (standard deviation, SD) or median (interquartile range, IQR), as appropriate. Categorical variables were presented as

frequency (percentage). Comparisons of numerical variables between the two groups were performed using the Wilcoxon rank-sum test. Categorical data were compared using Fisher's exact test. Spearman's rank correlation coefficient was used to assess the relationship between C3 and C4 levels and the number of organs involved, the IgG4-RD RI and serum levels of total IgG, IgG1 and IgG4. Kaplan-Meier survival curves were used to compare relapse-free survival. A p-value <0.05 was considered statistically significant.

Results:

Clinical characteristics of patients with IgG4-RD:

In this retrospective study, 73 patients were included, 34 had hypocomplementemia and 39 had normal complement. The clinical and demographic characteristics of both groups are detailed in Table 1. The mean age at diagnosis was approximately 61±13 years, with no significant difference between the two groups. Similarly, no significant differences were found regarding sex distribution or history of allergic disease. The hypocomplementemia group had a significantly higher number of affected organs (3.4 ±1.7 vs 2.4±1.5, p=0.007) and a higher IgG4-RD RI score (5.1±3.8 vs 2.1±1.9, p= 0.002).

Comparison of involved organs between hypocomplementemia and normal complement groups:

Compared with the normal complement group, patients with hypocomplementemia showed significantly higher incidences of kidney (44.1% vs 7.7%, p<0.001), lymph node (73.5% vs 30.8%, p<0.001), and pancreatic involvement (38.2% vs 17.9%, p= 0.048). Parotid gland (32.4% vs 12.8%, p=0.053), submandibular gland (20.6% vs 10.3%, p=0.327) and biliary tract involvement (32.4% vs 12.8%, p=0.053) were also more frequent in the hypocomplementemia group, although these differences did not reach statistical significance. No difference was observed in pulmonary involvement between the two groups.

	Hypocomplementemia (n=34)	Normal complement (n=39)	All patients (n=73)	p-value
Characteristics				
Age, mean (SD)	62.9 (11.9)	59.5 (14.6)	61.1 (13.4)	0.361
Male sex, n (%)	29 (85.3)	27 (69.2)	56 (76.7)	0.165
Allergy, n (%)	7 (20.6)	9 (23.1)	16 (21.9)	0.765
Laboratory parameters, mean (SD)				
CH50, %	40.9 (24.6)	69.1 (16.7)	55,9 (25,0)	<0.001
C3, g/L	0.69 (0.25)	1.27 (0.28)	1.00 (0.39)	<0.001
C4, g/L	0.08 (0.06)	0.29 (0.1)	0.19 (0.13)	<0.001
White blood cells, G/L	7.4 (2.6)	8.2 (3.5)	7.9 (3.2)	0.404
Eosinophils, G/L	0.7 (1.1)	0.5 (1.2)	0.6 (1.1)	0.008
Hemoglobin, g/dL	12.5 (3.0)	12.7 (2.6)	12.6 (2.8)	0.868
Platelets, G/L	239 (65.2)	277 (103)	261 (90.6)	0.146
C-reactive protein, mg/L	12.9 (18.6)	11.1 (18.2)	11.9 (18.3)	0.452
Creatinine, mg/L	13.6 (10.4)	10.8 (10.4)	12 (10.4)	0.008
eGFR (mL/min/1.73 m²)	63.7 (25.7)	57.4 (9.7)	60.0 (18.1)	0.822
IgG, g/L	29.1 (19.0)	14.5 (5.4)	21.3 (15.3)	<0.001
IgA, g/L	2.0 (1.3)	2.7 (1.9)	2.4 (1.7)	0.073
IgM, g/L	0.9 (0.8)	0.9 (0.7)	0.9 (0.7)	0.655
IgE, IU/mL	555 (643)	266 (305)	449 (557)	0.099
IgG1, g/L	11.6 (7.6)	6.3 (2.6)	8.8 (6.1)	<0.001
IgG2, g/L	5.0 (3.8)	4.1 (1.8)	4.5 (2.9)	0.917
IgG3, g/L	1.7 (1.9)	0.7 (0.6)	1.2 (1.4)	0.005
IgG4, g/L	10.9 (9.7)	2.9 (3.4)	6.6 (8.1)	<0.001
Rheumatoid factor	35.3 (45.9)	24.6 (43.7)	27.1 (43.3)	0.693
Involved organs, n (%)				
Skin	2 (5.9)	1 (2.6)	3 (4.1)	0.595
Orbit	1 (2.9)	6 (15.4)	7 (9.6)	0.113
Lacrimal gland	6 (17.6)	8 (20.5)	14 (19.2)	1
Submandibular gland	7 (20.6)	4 (10.3)	11 (15.1)	0.327
Parotid gland	11 (32.4)	5 (12.8)	16 (21.9)	0.053
Lymph node	25 (73.5)	12 (30.8)	37 (50.7)	<0.001
Thyroid	0 (0)	2 (5.1)	2 (2.7)	0.495
Bones	0 (0)	5 (12.8)	5 (6.8)	0.057
Sinus	2 (5.9)	4 (10.3)	6 (8.2)	0.679
Lung	8 (23.5)	8 (20.5)	16 (21.9)	0.784
Pancreas	13 (38.2)	7 (17.9)	20 (27.4)	0.048
Digestive tract	0 (0)	2 (5.1)	2 (2.7)	0.495
Bile duct and liver	11 (32.4)	5 (12.8)	16 (21.9)	0.053
Kidney	15 (44.1)	3 (7.7)	18 (24.7)	<0.001
Aorta and large blood vessel	3 (8.8)	8 (20.5)	11 (15.1)	0.202
Testicle	2 (5.9)	0 (0)	2 (2.7)	0.213
Prostate	4 (11.8)	1 (2.6)	5 (6.8)	0.177
Retroperitoneum	6 (17.6)	7 (17.9)	13 (17.8)	1
Pituitary gland	0 (0)	1 (2.6)	1 (1.4)	1
Pachymeningitis	1 (2.9)	5 (12.8)	6 (8.2)	0.206
Relapse, n (%)	21 (61.8)	13 (33.3)	34 (46.6)	0.02
Numbers of organs involved, mean (SD)	3.4 (1.7)	2.4 (1.5)	2.9 (1.7)	0.007
IgG4-RD RI, mean (SD)	5.1 (3.8)	2.1 (1.9)	3.4 (3.3)	0.002

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients with IgG4-related disease with and without hypocomplementemia

Comparison of biological characteristics between hypocomplementemia and normal complement groups:

The mean C3 level was 0.69±0.25 g/L and C4 was 0.08±0.056 g/L in the hypocomplementemia group. Patients with hypocomplementemia had significantly higher levels of total IgG (29.1±19 g/L vs 14.5±5.4 g/L), p<0.001), IgG1 (11.6±7.6 g/L vs 6.3±2.6 g/L, p<0.001), IgG3 (1.7±1.9 g/L vs 0.7±0.6, p=0.005), and IgG4 (10.9±9.7 g/L vs 2.9±3.4 g/L, p< 0.001) (Figure 1). Eosinophil counts were also significantly higher in the hypocomplementemia group (0.7±1.1 G/L vs 0.5±1.2 G/L, p=0.008). No significant differences were found in IgG2 and IgE levels or in other blood count parameters.

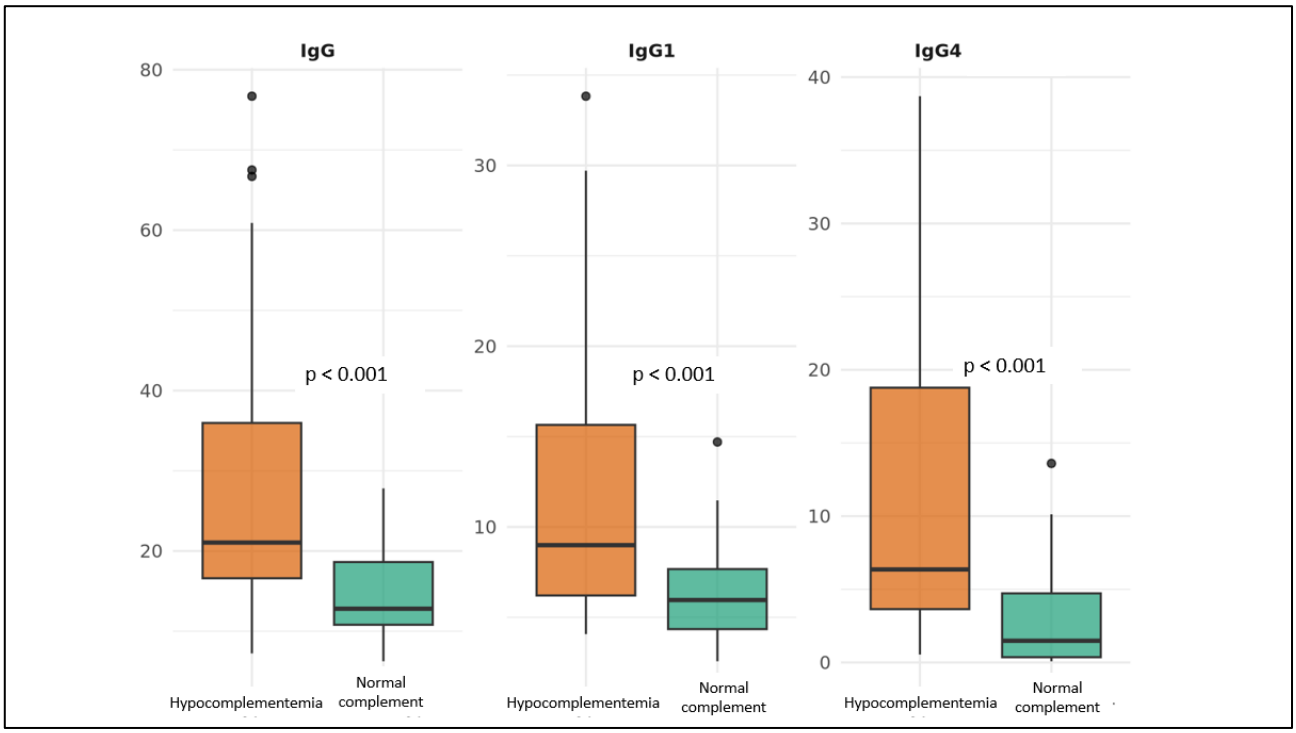


Figure 1. Comparison of IgG, IgG1 and IgG4 serum levels in IgG4-RD with and without hypocomplementemia.

Correlations between C3, C4 levels and clinical et biological characteristics at baseline:

As shown in Figure 2 and 3, C3 levels were inversely correlated with total IgG (rho=-0.51, p<0.001), IgG1 (rho=-0.45, p<0.001), IgG4 (rho=-0.55, p<0.001), number of affected organs (rho=-0.34, p<0.001) and IgG4-RD RI (rho=-0.37, p<0.001). Similarly, C4 levels were negatively correlated with IgG (rho=- 0.62, p<0.001), IgG1 (rho=-0.49, p<0.001), IgG4 (rho=-0.62, p<0.001), number of affected organs (rho=-0.34, p<0.001) and IgG4-RD RI score (rho=-0.34, p<0.001).

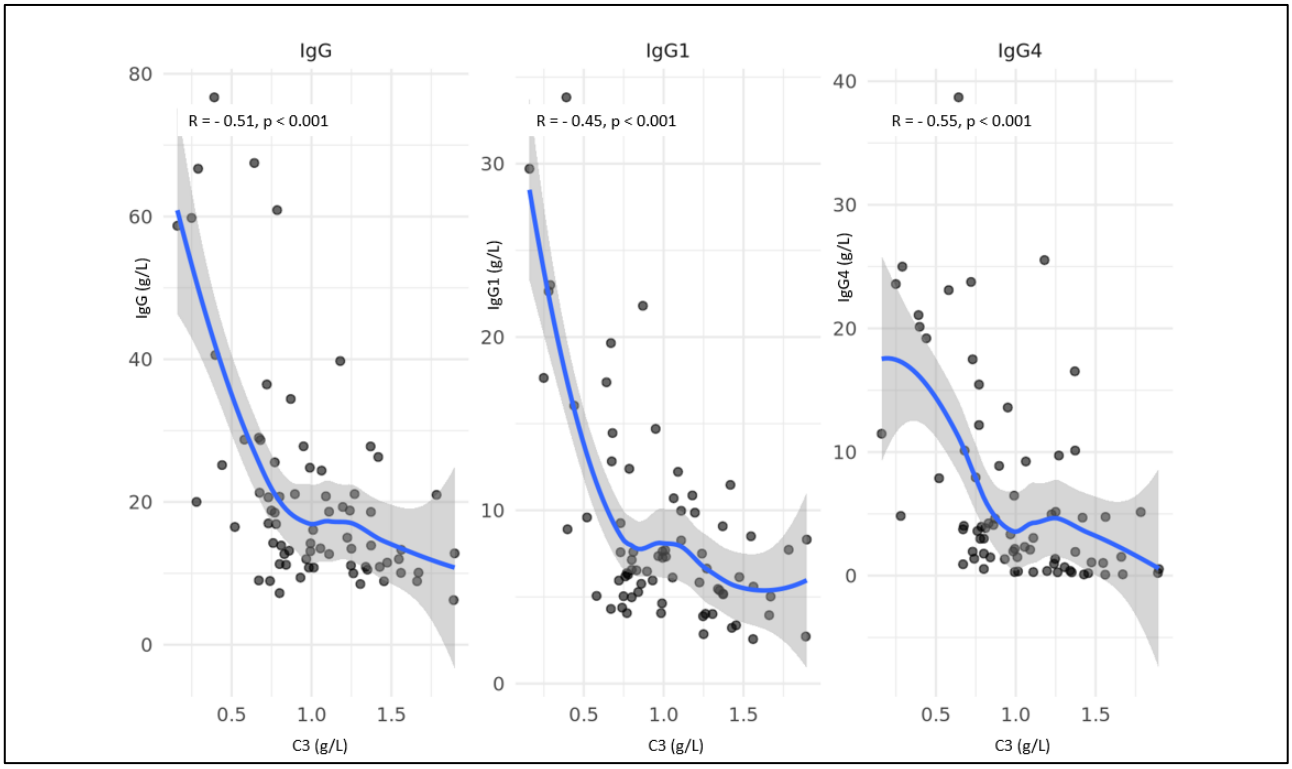


Figure 2. Correlation between C3 and IgG, IgG1 and IgG4.

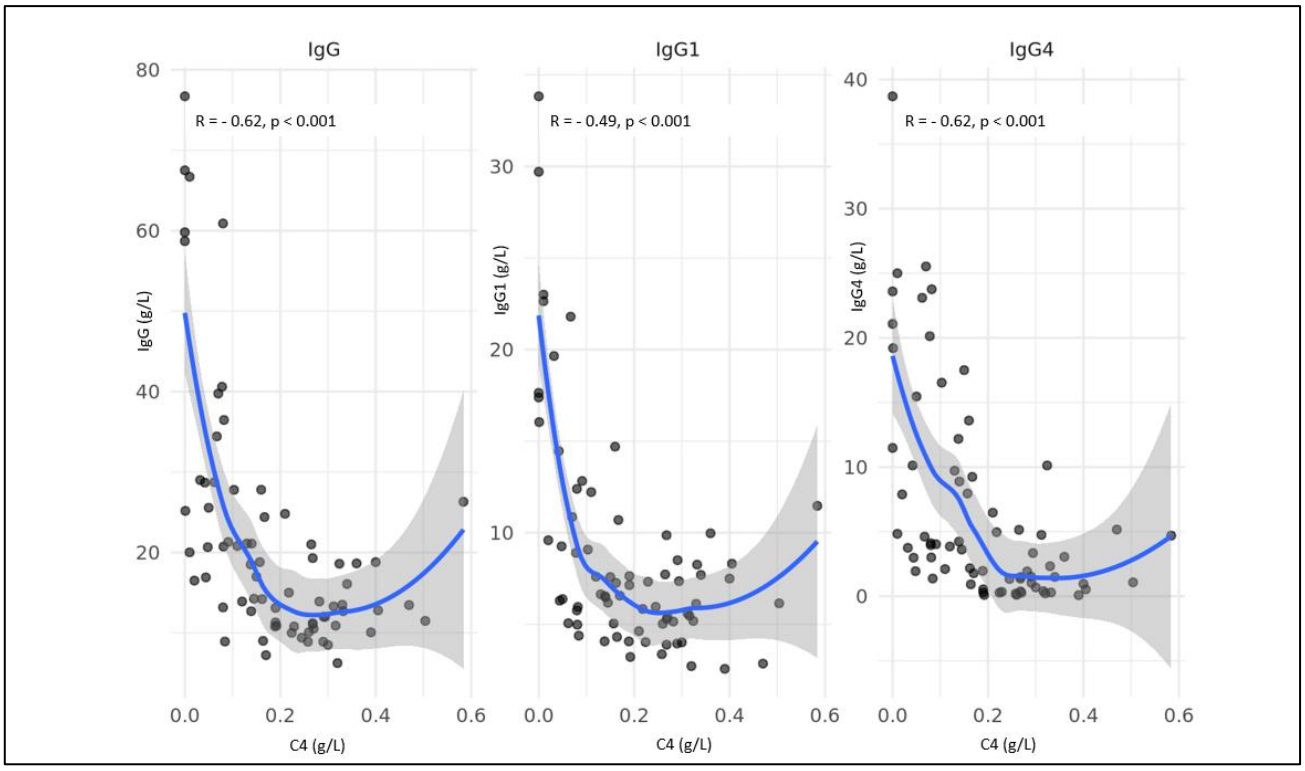


Figure 3. Correlation between C4 and IgG, IgG1 and IgG4.

Treatment in IgG4-RD with and without hypocomplementemia:

Nearly all patients with hypocomplementemia received treatment at the time of diagnosis, either with corticosteroids alone or in combination with an immunosuppressive therapy or rituximab (Figure 4). The mean corticosteroid dose at initiation was 49 mg±14.5/day for patients with hypocomplementemia and 52.6 mg± 22.4/day for the normal complement group, with no significant difference. Among patients with hypocomplementemia, 41.2% received corticosteroids monotherapy, 35.3% received a combination of corticosteroids and rituximab, and 11.8% were treated with corticosteroids and an immunosuppressive agent (e.g., azathioprine, methotrexate..). Therapeutic abstention was more frequent in the normal complement group but without significance (17.9% vs 5.9%, p=0.321).

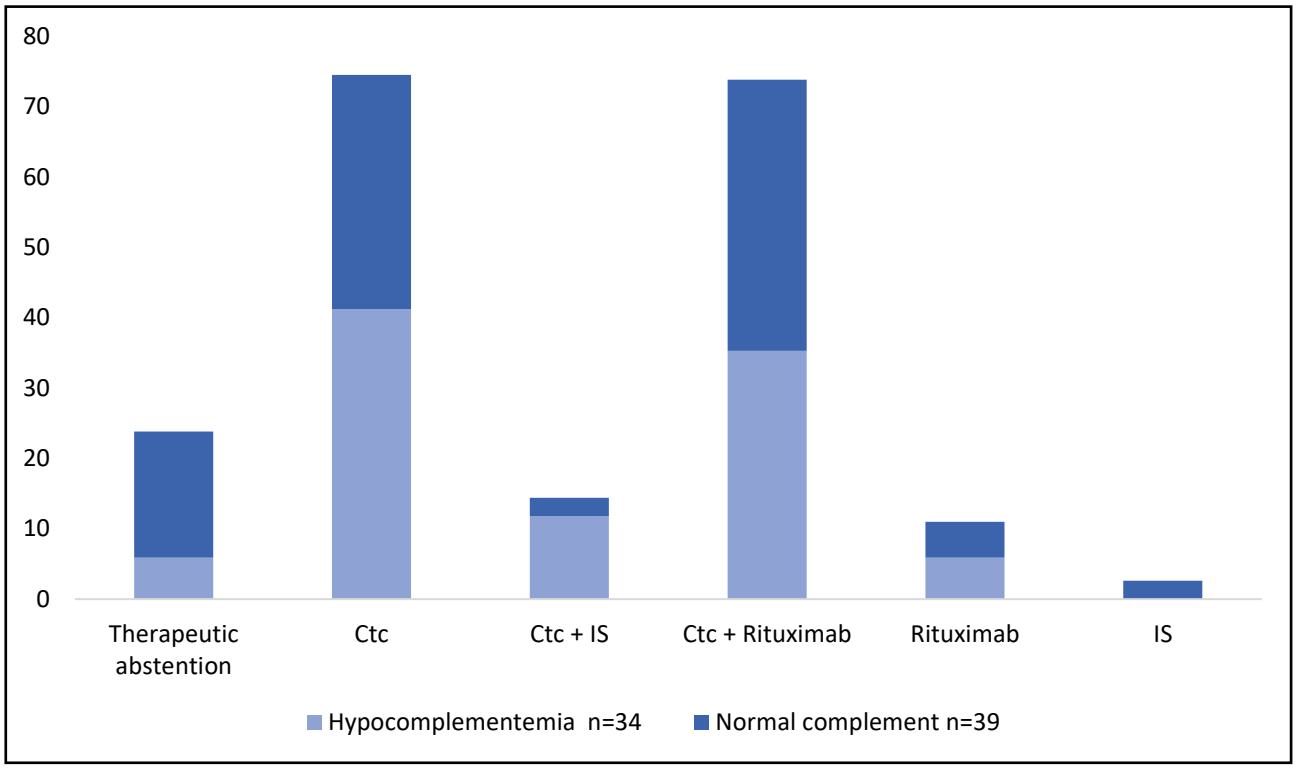


Figure 4. First-line therapies in IgG4-RD with and without hypocomplementemia. Ctc: corticosteroid, IM: Immunosuppressant agent.

Comparison of relapse in hypocomplementemia group and normal complement group:

The median follow-up was 75 months (67-85). Relapse was significantly more frequent in the hypocomplementemia group compared to the normal complement group (61.8% vs 33.3%, p=0.02). According to Kaplan-Meier analysis, the median progression-free survival was 4.4 years for patients with hypocomplementemia and was not reached in the normal complement group, with a significant difference (p=0.029). Overall

progression-free survival for the entire cohort at 6, 12 and 18 months was 95%, 91% and 87% respectively. In the hypocomplementemia group, relapse-free survival at 6,12 and 18 months was 94%, 85% and 79%, compared to 97%, 97% and 95% in the normal complement group.

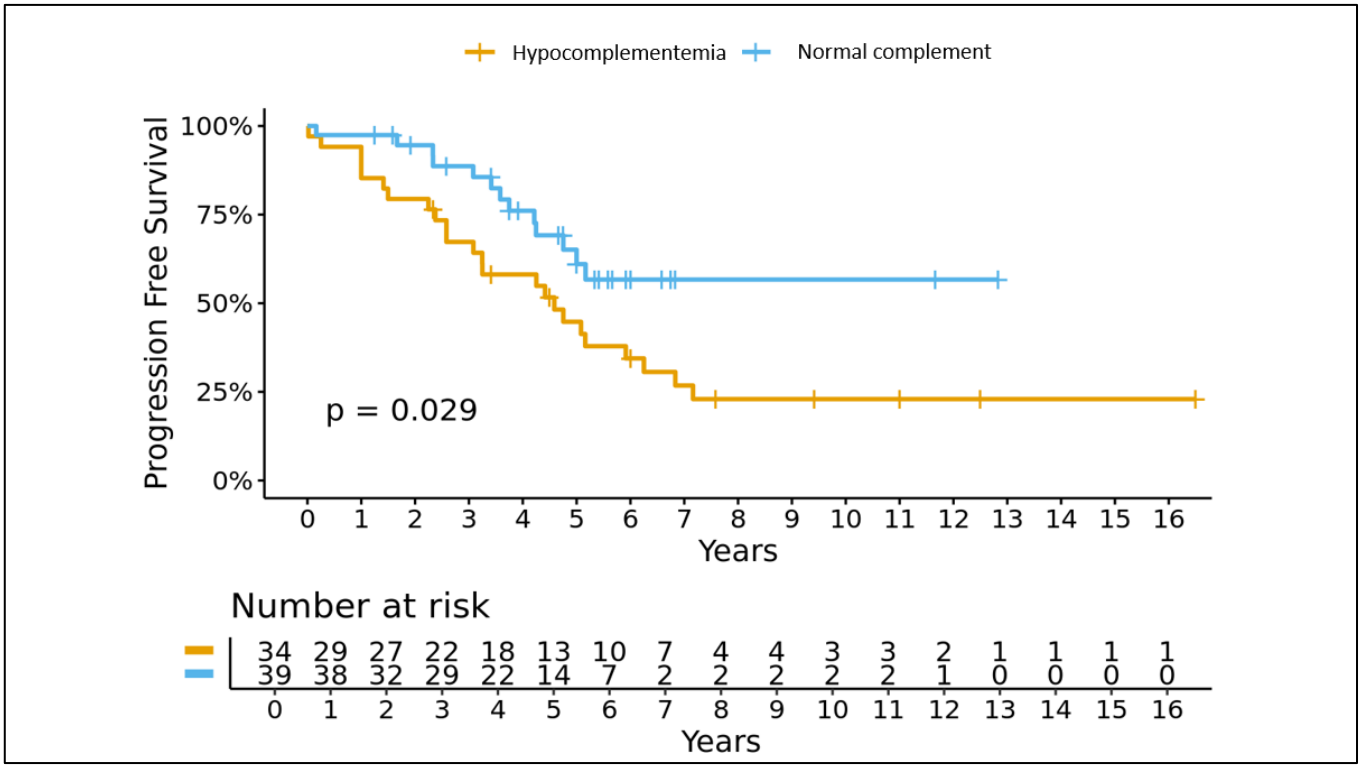


Figure 5. Kaplan-Meier survival analysis between two groups.

Discussion:

The objective of our study was to describe the clinical and biological characteristics and the prognosis of patients with IgG4-RD by comparing those with hypocomplementemia to those with normal complement levels in a French population. The results of this study revealed a higher incidence of renal, lymph node and pancreatic involvement in the hypocomplementemia group.

The association between hypocomplementemia and renal involvement is well documented in the literature[29–31]. Saeki et al[29]. reported hypocomplementemia in 70% of patients with IgG4 kidney related disease (IgG4-KRD). Similarly, Wallace et al. and Yamada et al. found hypocomplementemia in 45% and 55% of patients with renal involvement, respectively, which is consistent with our findings[24,25].

Regarding pancreatic involvement, 38% of patients with hypocomplementemia in our cohort had pancreatic disease. This association had previously been reported by Muraki et al. in autoimmune pancreatitis, where decreased CH50 levels were observed[28].

In contrast, our study did not show a significant difference in pulmonary involvement between the two groups. This contrasts with findings from Yamada et al., who reported pulmonary involvement in 47% of patients with hypocomplementemia, making it the second most frequently affected organ after the kidneys[24,37,38]. Fujita et al. and Peng et al. also observed a higher prevalence of pulmonary involvement in the hypocomplementemia group[33,34]. These findings have also been observed in a Caucasian population[39]. The factors underlying these results remain unclear. This observation may be attributable to an insufficient sample size.

Patients with hypocomplementemia had a higher number of involved organs and significantly higher IgG4-RD RI scores compared to the normal complement group. Those elevation were inversely correlated with serum C3 and C4 levels. Those findings suggest that hypocomplementemia may be associated with a more active and extensive disease, and could serve as a marker of disease severity and activity at diagnosis. This is in line with the literature and especially Asian studies, which showed a greater number of involved organs and higher IgG-RD RI in patients with hypocomplementemia[29,33,34].

Among the biological parameters assessed, serum levels of total IgG, IgG1 and IgG4 were significantly higher in the hypocomplementemia group, in line with previous studies, notably those by Fujita et al. and Peng et al[33,34]. C3 and C4 levels were inversely correlated with IgG, IgG1 and IgG4 levels, suggesting a potential link between complement activation and elevated IgG1 and IgG4.

In autoimmune pancreatitis, Muraki et al. demonstrated elevated circulating immune complexes detected via C1q binding, associated with increased IgG1 and decreased C4 levels[28]. In renal involvement, Saeki et al. also observed an inverse correlation between C3/C4 and non-IgG4 IgG levels, without a significant association with IgG4 itself[29]. Together, these findings support the hypothesis of classical complement pathway activation via IgG1-containing immune complexes. This is further supported

by the parallel normalization of IgG1 and complement levels following treatment in most patients.

The role of IgG4 in IgG4-RD remains poorly understood. Due to its structural characteristics, the IgG4 molecule does not bind to C1q and therefore cannot activate the classical complement pathway[40,41]. However, Sugimoto et al. reported elevated levels of IgG4 capable of binding C1q in patients with IgG4-RD and hypocomplementemia[42]. Although observed in a small cohort, this raises questions about the potential role of IgG4 in disease pathogenesis. Culver et al. proposed that altered glycosylation of IgG1 and IgG4 could contribute to complement activation in IgG4-RD[43].

From a prognostic perspective, patients with hypocomplementemia at diagnosis had a significantly higher relapse rate (61.8%) compared to those with normal complement (33.3%). Median relapse-free survival was 4.4 years in the hypocomplementemia group and was not reached in the normal complement group.
Initial treatment strategies differed between groups. A higher proportion of patients in the normal complement group were managed conservatively without therapy, likely due to less severe initial clinical presentation. In contrast, initial corticosteroid doses were comparable between the groups, as was the proportion of patients treated with a corticosteroid-rituximab combination. These findings suggest that hypocomplementemia may reflect a more aggressive disease phenotype, characterized by a higher relapse rate and a potential resistance to treatment. Our results are consistent with those of Fujita et al., while Peng et al. did not observe a significant difference in survival, although corticosteroid doses were higher in the hypocomplementemia group[33,34].

Overall, our findings suggest that hypocomplementemia may serve as a useful prognostic marker for relapse in IgG4-RD. In clinical practice, this parameter could help guide initial treatment decisions by identifying patients at higher risk of relapse.

This study has several limitations. It was a retrospective study with inherent biases. The relatively small sample size may have limited statistical power. Additionally, some data were missing, including certain histological parameters such as the IgG4/IgG ratio in tissue biopsies, which prevented us from analyzing the relationship between complement status and histopathological features. Moreover, patients were recruited from multiple hospitals, potentially introducing variability in therapeutic approaches that could confound the interpretation of results.

Conclusion:

Patients with IgG4-RD and hypocomplementemia appear to exhibit more frequent renal, lymph node and pancreatic involvement, higher serum levels of IgG, IgG1 and IgG4, as well as a greater number of affected organs and higher disease activity scores. These patients also demonstrated a higher relapse rate and reduced overall survival compared to those without hypocomplementemia. These findings suggest that hypocomplementemia may serve as a potential biomarker of disease activity and severity at diagnosis, potentially guiding treatment strategies and follow-up in this patient population. However, these results need to be confirmed by prospective studies with larger cohorts.

Discussion générale :

L'objectif de notre étude était de décrire les caractéristiques cliniques et biologiques ainsi que le pronostic des patients atteints de MAG4, en comparant les patients présentant une hypocomplémentémie à ceux ayant un complément normal.

Les résultats de cette étude ont mis en évidence une incidence plus élevée d'atteinte rénale, ganglionnaire et pancréatique dans le groupe hypocomplémentémie.

L'association entre hypocomplémentémie et atteinte rénale a déjà été rapportée dans plusieurs études antérieures[29–31,44]. Saeki et al. observaient une hypocomplémentémie chez 70 % de leurs patients avec une atteinte rénale[29]. De la même manière, Wallace et al. et Yamada et al., retrouvaient respectivement 45% et 55% de patients présentant une hypocomplémentémie et une atteinte rénale[24,25]. Cela concorde avec les résultats de notre étude.

Concernant l'atteinte pancréatique, 38% de nos patients avec hypocomplémentémie avaient une atteinte pancréatique. Cette association a déjà été évoquée par Muraki et al., dans les pancréatites auto-immunes qui présentaient des taux de CH50 plus bas que les pancréatites chroniques[28].

En revanche, notre étude n'a pas montré de différence significative dans l'atteinte pulmonaire. Cette observation contraste avec les résultats précédents[37,38], et notamment ceux de Yamada et al qui décrivaient 47% de patients avec une atteinte pulmonaire et une hypocomplémentémie dans leur cohorte, soit le deuxième organe le plus fréquent après l'atteinte rénale[24]. Fujita et al et Peng et al. retrouvaient également plus d'atteinte pulmonaire dans leur groupe hypocomplémentémie[33,34]. Ces données avaient aussi été retrouvées dans des cohortes caucasiennes[39]. Les mécanismes qui pourraient expliquer cette différence avec nos résultats demeurent

incertains. Il est possible que cela soit dû à un effectif de patients insuffisant.

Les patients avec hypocomplémentémie avaient, en moyenne, un nombre d'organes atteints plus élevé ainsi qu'un score IgG4-RD RI significativement supérieur à ceux du groupe complément normal. Le nombre d'organes atteints et le score IgG4-RD RI étaient également inversement corrélés aux taux de C3 et C4. Ces éléments suggèrent que l'hypocomplémentémie pourrait être associée à une forme plus active et plus étendue de la maladie et ainsi constituer un marqueur de sévérité et d'activité au diagnostic.

Parmi les critères biologiques étudiés, les taux d'IgG, d'IgG1 et d'IgG4 étaient significativement plus élevés dans le groupe hypocomplémentémie ce qui concorde avec les données antérieures de la littérature et notamment avec les résultats de Fujita et al et de Peng et al[33,34].

Les taux de C3 et C4 de nos patients étaient inversement corrélés aux taux d'IgG, d'IgG1 et d'IgG4. Cela suggère l'existence d'un lien entre l'activation du complément et l'élévation de l'IgG1 et de l'IgG4. On sait que l'IgG4 est la seule immunoglobuline qui n'a pas la capacité d'activer le complément[11,15]. D'autres mécanismes doivent donc être responsables de l'activation du complément dans les MAG4.

Dans les pancréatites auto-immunes, Muraki et al avaient déjà mis en évidence une élévation des complexes immuns circulants mesurés par fixation du Composant 1q (C1q), associées à une élévation des taux d'IgG1 et à une diminution du C4[28].

Dans l'atteinte rénale Saeki et al avaient également observé une corrélation inverse entre les taux de C3 et C4 et les IgG non IgG4 sans association significative avec l'IgG4 elle-même[29].

Tout cela suggère une activation du complément par la voie classique via des complexes immuns de type IgG1. Un autre élément en faveur de cette hypothèse est

la normalisation parallèle des IgG1 et du complément après traitement chez la plupart des patients.

Le rôle de l'IgG4 dans les MAG4 reste encore méconnu. L'IgG4 est la sous-classe d'IgG la moins abondante dans le sérum humain et son taux peut être augmenté de manière non spécifique dans la réponse immunitaire aux allergènes, aux parasites et dans les réponses auto-immunes[18].

Du fait de leur structure les IgG4 ne peuvent pas se lier au C1q du complément et donc ne peuvent pas activer la voie classique, elles présentent également une faible capacité à se lier aux récepteurs Fc gamma (FcyR) et sont incapables de former de grands complexes immuns[40,41].

On sait que le modèle de glycosylation influence la conformation et donc les fonctions effectrices des immunoglobulines. Culver et al avaient étudié le profil de glycosylation des sous-classes d'IgG dans la MAG4 et montraient des profils de glycosylation particuliers des IgG4 et des IgG1 par rapport à des patients sains, qui pourraient expliquer leur pathogénicité et qui seraient impliqués dans l'activation du complément[43,45].

En outre, Sugimoto et al. retrouvaient des taux élevés d'IgG4 capables de se lier au C1q chez des patients atteints de MAG4 et avec hypocomplémentémie. Cette observation a été faite sur un faible nombre de patients mais pousse à s'interroger sur le rôle des IgG4 dans la maladie[42].

Les mécanismes qui conduisent les IgG1 ou IgG4 à activer le système du complément chez certains patients mais pas d'autres demeurent encore mal élucidés.

Sur le plan pronostique, les patients présentant une hypocomplémentémie au diagnostic présentaient un taux de rechute significativement plus élevé (62%) que ceux ayant un complément normal (33%). La médiane de survie sans rechute était de

4,4 ans pour les patients avec hypocomplémentémie et non atteinte dans le groupe complément normal.

Toutefois, il convient de souligner que les stratégies thérapeutiques initiales différaient entre les deux groupes. Il y avait une proportion plus élevée de patients en abstention thérapeutique dans le groupe avec un complément normal, probablement en raison de présentations cliniques initiales moins sévères. En revanche, les doses initiales de corticothérapie étaient identiques dans les deux groupes, tout comme la proportion de patients traités par le schéma corticothérapie et rituximab.

Cela suggère que l'hypocomplémentémie pourrait refléter un phénotype de maladie plus agressif avec plus de rechutes et donc plus de résistance aux traitements. Ces résultats sont en accord avec ceux de Fujita et al. qui rapportaient également une survie sans rechute plus courte pour les patients avec une hypocomplémmentémie[34]. Peng et al. ne retrouvaient en revanche pas de différence significative en termes de survie, mais avec des doses de corticostéroides plus élevées dans le groupe hypocomplémentémie, ce qui reflète aussi probablement une plus grande sévérité au diagnostic[33].

L'ensemble de ces résultats suggère que l'hypocomplémentémie constitue un bon marqueur de rechute au diagnostic dans la MAG4. En pratique cela pourrait être un outil pertinent pour guider la stratégie thérapeutique initiale, notamment en identifiant précocement les patients à risque de rechute.

Cette étude possède toutefois plusieurs limites. Il s'agit d'une étude rétrospective, avec les biais inhérents à ce type d'étude. Le faible effectif de la cohorte limite aussi probablement la puissance statistique. De plus certaines données étaient manquantes et notamment certains paramètres histologiques comme le ratio IgG4/IgG sur les

prélèvements anatomopathologiques, ce qui ne nous a pas permis d'analyser le lien entre le complément et l'aspect anatomopathologique. En outre, les patients inclus provenaient de centres hospitaliers différents avec des pratiques possiblement hétérogènes sur les stratégies thérapeutiques initiales ce qui pourrait constituer un facteur de confusion dans l'interprétation des résultats.

Conclusion et perspectives :

En conclusion, les patients atteints de MAG4 avec hypocomplémentémie semblent présenter plus d'atteinte rénale, ganglionnaire et pancréatique, des taux d'IgG, d'IgG1 et IgG4 plus élevés ainsi qu'un nombre d'organes et un score d'activité plus importants. Ces patients avaient également un taux de rechute plus élevé avec une survie moins bonne que les patients sans hypocomplémentémie. Ces données suggèrent donc que l'hypocomplémentémie est un bon marqueur d'activité et de sévérité au diagnostic ce qui pourrait permettre d'adapter les stratégies thérapeutiques et le suivi chez ces patients. Cependant, cela doit être étayé par des études prospectives avec des effectifs plus importants.

Références :

1. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol*. 2003;38(10):982-984. doi:10.1007/s00535-003-1175-y

2. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2001;344(10):732-738. doi:10.1056/NEJM200103083441005

3. Jha I, McMahon GA, Perugino CA, et al. Sex as a Predictor of Clinical Phenotype and Determinant of Immune Response in IgG4-Related Disease: A retrospective study of 328 patients fulfilling the American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria. *Lancet Rheumatol*. 2024;6(7):e460-e468. doi:10.1016/S2665-9913(24)00089-4

4. Katz G, Stone JH. Clinical Perspectives on IgG4-Related Disease and Its Classification. *Annu Rev Med*. 2022;73:545-562. doi:10.1146/annurev-med-050219-034449

5. Wallace ZS, Katz G, Hernandez-Barco YG, Baker MC. Current and future advances in practice: IgG4-related disease. *Rheumatol Adv Pract*. 2024;8(2):rkae020. doi:10.1093/rap/rkae020

6. Wallace ZS, Miles G, Smolkina E, et al. Incidence, prevalence and mortality of IgG4-related disease in the USA: a claims-based analysis of commercially insured adults. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(7):957-962. doi:10.1136/ard-2023-223950

7. Uchida K, Masamune A, Shimosegawa T, Okazaki K. Prevalence of IgG4-Related Disease in Japan Based on Nationwide Survey in 2009. *Int J Rheumatol*. 2012;2012:358371. doi:10.1155/2012/358371

8. Della Torre E, Mattoo H, Mahajan VS, Carruthers M, Pillai S, Stone JH. Prevalence of atopy, eosinophilia, and IgE elevation in IgG4-related disease. *Allergy*. 2014;69(2):269-272. doi:10.1111/all.12320

9. Kanari H, Kagami S ichiro, Kashiwakuma D, et al. Role of Th2 cells in IgG4-related lacrimal gland enlargement. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;152 Suppl 1:47-53. doi:10.1159/000312125

10. Bozzalla Cassione E, Stone JH. IgG4-related disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(3):223-227. doi:10.1097/BOR.0000000000000383

11. Trampert DC, Hubers LM, van de Graaf SFJ, Beuers U. On the role of IgG4 in inflammatory conditions: lessons for IgG4-related disease. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis*. 2018;1864(4, Part B):1401-1409. doi:10.1016/j.bbadis.2017.07.038

12. Lanzillotta M, Mancuso G, Della-Torre E. Advances in the diagnosis and management of IgG4 related disease. *BMJ*. Published online June 16, 2020:m1067. doi:10.1136/bmj.m1067

13. Dahlgren M, Khosroshahi A, Nielsen GP, Deshpande V, Stone JH. Riedel's thyroiditis and multifocal fibrosclerosis are part of the IgG4-related systemic disease spectrum. *Arthritis Care Res*. 2010;62(9):1312-1318. doi:10.1002/acr.20215

14. Lanzillotta M, Campochiaro C, Mancuso G, et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease reflect different prognostic outcomes. *Rheumatol Oxf Engl*. 2020;59(9):2435-2442. doi:10.1093/rheumatology/keaa221

15. Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T, Deshpande V, Stone JH. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):14-18. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204907

16. Kawa S, Ito T, Watanabe T, et al. The Utility of Serum IgG4 Concentrations as a Biomarker. *Int J Rheumatol*. 2012;2012:1-4. doi:10.1155/2012/198314

17. Rispens T, Huijbers MG. The unique properties of IgG4 and its roles in health and disease. *Nat Rev Immunol*. Published online April 24, 2023:1-16. doi:10.1038/s41577-023-00871-z

18. Ebbo M, Grados A, Bernit E, et al. Pathologies Associated with Serum IgG4 Elevation. *Int J Rheumatol*. 2012;2012:1-6. doi:10.1155/2012/602809

19. Ebbo M, Daniel L, Pavic M, et al. IgG4-related systemic disease: features and treatment response in a French cohort: results of a multicenter registry. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91(1):49-56. doi:10.1097/MD.0b013e3182433d77

20. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol*. 2012;25(9):1181-1192. doi:10.1038/modpathol.2012.72

21. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2020;72(1):7-19. doi:10.1002/art.41120

22. Yoshifuji H, Umehara H. Glucocorticoids in the treatment of IgG4-related disease-Prospects for new international treatment guidelines. *Mod Rheumatol*. 2023;33(2):252-257. doi:10.1093/mr/roac097

23. Orozco-Gálvez O, Fernández-Codina A, Lanzillotta M, et al. Development of an algorithm for IgG4-related disease management. *Autoimmun Rev*. 2023;22(3):103273. doi:10.1016/j.autrev.2023.103273

24. Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, et al. New clues to the nature of immunoglobulin G4-related disease: a retrospective Japanese multicenter study of baseline clinical features of 334 cases. *Arthritis Res Ther*. 2017;19:262. doi:10.1186/s13075-017-1467-x

25. Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, et al. IgG4-Related Disease: Baseline clinical and laboratory features in 125 patients with biopsy-proven disease. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2015;67(9):2466-2475. doi:10.1002/art.39205

26. Nesargikar PN, Spiller B, Chavez R. The complement system: history, pathways, cascade and inhibitors. *Eur J Microbiol Immunol*. 2012;2(2):103-111. doi:10.1556/EuJMI.2.2012.2.2

27. Coss SL, Zhou D, Chua GT, et al. The Complement System and Human Autoimmune Diseases. *J Autoimmun*. 2023;137:102979. doi:10.1016/j.jaut.2022.102979

28. Muraki T, Hamano H, Ochi Y, et al. Autoimmune pancreatitis and complement activation system. *Pancreas*. 2006;32(1):16-21. doi:10.1097/01.mpa.0000188308.75043.e4

29. Saeki T, Nagasawa T, Ubara Y, et al. Comparison of clinicopathological features between patients with and without hypocomplementemia in IgG4-related kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;38(4):1053-1056. doi:10.1093/ndt/gfac317

30. Fujisawa Y, Mizushima I, Yamada K, et al. Hypocomplementemia is related to elevated serum levels of IgG subclasses other than IgG4 in IgG4-related kidney disease. *Mod Rheumatol*. 2021;31(1):241-248. doi:10.1080/14397595.2019.1709942

31. Saeki T, Nishi S, Imai N, et al. Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int*. 2010;78(10):1016-1023. doi:10.1038/ki.2010.271

32. Wang R, He D, Zhao L, et al. Role of complement system in patients with biopsy-proven immunoglobulin G4–related kidney disease. *Hum Pathol*. 2018;81:220-228. doi:10.1016/j.humpath.2018.07.008

33. Peng L, Lu H, Zhou J, et al. Clinical characteristics and outcome of IgG4-related disease with hypocomplementemia: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):102. doi:10.1186/s13075-021-02481-3

34. Fujita Y, Fukui S, Umeda M, et al. Clinical Characteristics of Patients With IgG4-Related Disease Complicated by Hypocomplementemia. *Front Immunol*. 2022;13:828122. doi:10.3389/fimmu.2022.828122

35. Vignesh P, Rawat A, Sharma M, Singh S. Complement in autoimmune diseases. *Clin Chim Acta*. 2017;465:123-130. doi:10.1016/j.cca.2016.12.017

36. Lopez B, Bertier N, Ledoult E, et al. Classical pathway activity C3c, C4 and C1-inhibitor protein reference intervals determination in EDTA plasma. *Biochem Medica*. 2019;29(3):030707. doi:10.11613/BM.2019.030707

37. Saraya T, Ohkuma K, Fujiwara M, et al. Clinical characterization of 52 patients with immunoglobulin G4-related disease in a single tertiary center in Japan: Special reference to lung disease in thoracic high-resolution computed tomography. *Respir Med*. 2017;132:62-67. doi:10.1016/j.rmed.2017.09.006

38. Matsui S, Hebisawa A, Sakai F, et al. Immunoglobulin G4-related lung disease: Clinicoradiological and pathological features. *Respirology*. 2013;18(3):480-487. doi:10.1111/resp.12016

39. Muller R, Habert P, Ebbo M, et al. Thoracic involvement and imaging patterns in IgG4-related disease. *Eur Respir Rev*. 2021;30(162):210078. doi:10.1183/16000617.0078-2021

40. Xu Y, Oomen R, Klein MH. Residue at position 331 in the IgG1 and IgG4 CH2 domains contributes to their differential ability to bind and activate complement. *J Biol Chem*. 1994;269(5):3469-3474.

41. Norderhaug L, Brekke OH, Bremnes B, et al. Chimeric mouse human IgG3 antibodies with an IgG4-like hinge region induce complement-mediated lysis more efficiently than IgG3 with normal hinge. *Eur J Immunol*. 1991;21(10):2379-2384. doi:10.1002/eji.1830211013

42. Sugimoto M, Watanabe H, Asano T, et al. Possible participation of IgG4 in the activation of complement in IgG4-related disease with hypocomplementemia. *Mod Rheumatol*. 2016;26(2):251-258. doi:10.3109/14397595.2015.1076924

43. Culver EL, van de Bovenkamp FS, Derksen NIL, et al. Unique patterns of glycosylation in immunoglobulin subclass G4-related disease and primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(10):1878-1886. doi:10.1111/jgh.14512

44. Kawano M, Saeki T, Nakashima H, et al. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2011;15(5):615-626. doi:10.1007/s10157-011-0521-2

45. Liu C, Zhang P, Zhang W. Immunological mechanism of IgG4-related disease. *J Transl Autoimmun*. 2020;3:100047. doi:10.1016/j.jtauto.2020.100047

Annexes:

Supplemental table:

Table S1. Treatment at relapse of patients with IgG4-related disease with and without hypocomplementemia.

	Hypocomplementemia n= 34	Normal complement n=39	Total n=73	p-value
Treatment at baseline, n (%)				0.321
Therapeutic abstention	2 (5.9)	7 (17.9)	9 (12.3)	
Ctc	14 (41.2)	13 (33.3)	27 (37)	
Ctc + IS	4 (11.8)	1 (2.6)	5 (6.8)	
Ctc + rituximab	12 (35.3)	15 (38.5)	27 (37)	
rituximab	2 (5.9)	2 (5.1)	4 (5.5)	
IS	0 (0)	1 (2.6)	1 (1.4)	
Treatment at relapse, n (%)				0.461
Ctc	1 (2.9)	0 (0)	1 (1.4)	
Ctc + rituximab	4 (11.8)	4 (10.3)	8 (11)	
rituximab	13 (38.2)	6 (15.4)	19 (26)	
Ctc + IS	0 (0)	1 (2.6)	1 (1.4)	

Ctc: corticosteroids, IM: immunosuppressant agent.

Table S2. Correlation between C3 and C4 and IgG, IgG1, IgG4, number of organs involved and IgG4-RD RI.

	C3 rho	p-value	C4 rho	p-value
IgG	-0.51	<0.001	-0.62	<0.001
IgG1	-0.45	<0.001	-0.49	<0.001
IgG4	-0.55	<0.001	-0.62	<0.001
Number of organs involved	-0.34	<0.001	-0.34	<0.001
IgG4-RD RI score	-0.37	<0.001	-0.34	<0.001

Figure S1. Kaplan-Meier survival analysis of patients with IgG4-RD.

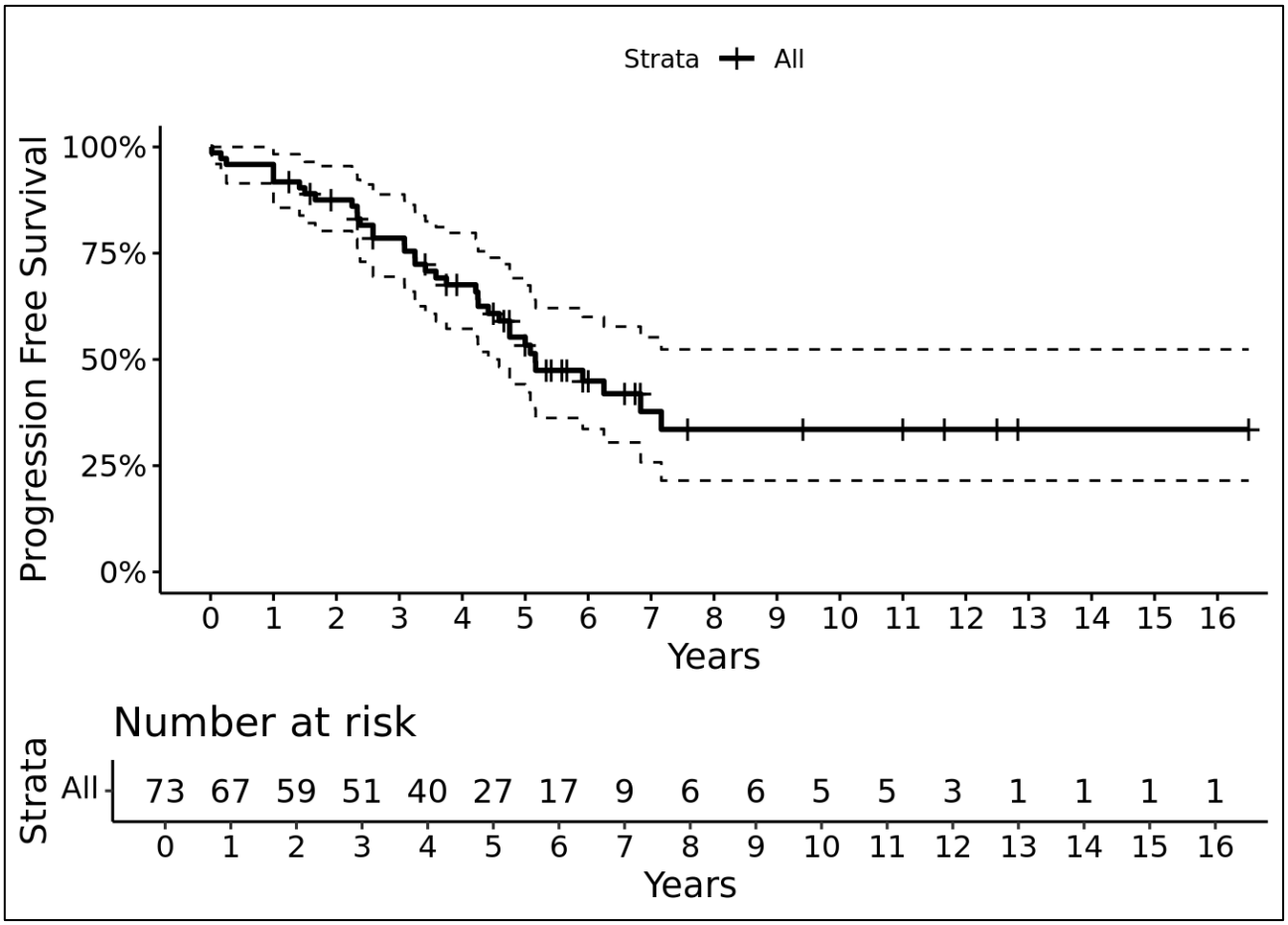


Table S3. Survival probability of patients with IgG4-RD.

Time (months)	At risk	Survival probability	Lower CI	Upper CI
06	70	0,95	0,914	1.000
12	67	0,91	0,857	0,983
24	59	0,87	0,802	0,955

Table S4. Survival probability of patients with IgG4-RD with and without hypocomplementemia.

Time (months)	Group	At risk	Survival probability	Lower CI	Upper CI
06	Hypocomplementemia	32	0.94	0.865	1.000
12	Hypocomplementemia	29	0.85	0.742	0.981
24	Hypocomplementemia	27	0.79	0.669	0.942
06	Normal complement	38	0.97	0.926	1.000
12	Normal complement	38	0.97	0.926	1.000
24	Normal complement	32	0.95	0.875	1.000

AUTEURE : Nom : SAVORNIN **Prénom :** Léa

Date de soutenance : 14/10/2025

Titre de la thèse : Caractéristiques et pronostic des patients atteints de maladie associée aux IgG4 avec hypocomplémentémie dans une cohorte française.

Thèse - Médecine - Lille 2025.

Cadre de classement : Médecine Interne

DES + FST/option : Médecine Interne et Immunologie Clinique.

Mots-clés : Maladie associée aux IgG4, Hypocomplémentémie, Pronostic, Rechute.

Introduction : La maladie associée aux IgG4 est une maladie fibro-inflammatoire systémique rare. Parmi les marqueurs biologiques, l'hypocomplémentémie est fréquemment retrouvée. L'objectif de cette étude est de comparer les caractéristiques cliniques et biologiques et le pronostic des patients atteints de maladie associée aux IgG4 avec et sans hypocomplémentémie.

Matériel et méthode : Dans cette étude rétrospective, 73 patients atteints de maladie associée aux IgG4 ont été inclus. L'hypcomplémentémie a été définis par un taux de C3 <0,81 g/L et/ou de C4 <0,15 g/L. Nous avons recueilli les données cliniques et biologiques des patients à partir de leur dossiers médicaux ainsi que les traitements reçus et le taux de rechute dans les deux groupes pour les comparer.

Résultats : 34 patients avaient un complément diminué et 39 avaient un complément normal au diagnostic. L'âge médian dans les deux groupes était de 61 ± 13 ans avec une prédominance masculine (76%). Les patients avec hypocomplémentémie avaient un nombre d'organes atteints plus élevé (3,4 vs 2,4, p=0.007) et un score IgG4-RD Responder Index plus important (5,1 vs 2,1, p=0.002). Dans le groupe hypocomplémentémie on retrouvait de manière significative plus d'atteinte rénale, ganglionnaire et pancréatique. Les taux d'IgG, d'IgG1 et d'IgG4 étaient également plus élevés chez ces patients (p<0.001). On mettait également en évidence une corrélation inverse entre les taux de C3 et C4 et les taux d'IgG, d'IgG1 et d'IgG4. En termes de pronostic, le taux de rechute des patients avec hypocomplémentémie était de 61% contre 33% pour les patients avec un complément normal (p=0.02). La médiane de survie sans progression était de 4.4 ans pour les patients avec hypocomplémentémie contre non atteint pour les patients avec complément normal.

Conclusion : Les présentations cliniques des patients atteints de maladie associée aux IgG4 avec et sans hypocomplémentémie diffèrent sur le plan clinique, biologique et pronostic avec des formes qui semblent plus sévères et actives dans le groupe hypocomplémentémie. L'hypocomplémentémie semble être un bon marqueur d'activité au diagnostic et pourrait permettre de guider les stratégies thérapeutiques ainsi que le suivi des patients.

Composition du Jury :

Président : Professeur Éric HACHULLA

Assesseurs :

Professeur Nicolas SCHLEINITZ

Docteur Louis TERRIOU

Docteur Aurore COLLET

Directeur de thèse : Professeur David LAUNAY