



HAL
open science

Glomérulonéphrites extra-membraneuses à sérologie PLA2R1 négative : étude observationnelle et analytique sur une série rétrospective, multicentrique

Joël Rosenberg

► **To cite this version:**

Joël Rosenberg. Glomérulonéphrites extra-membraneuses à sérologie PLA2R1 négative : étude observationnelle et analytique sur une série rétrospective, multicentrique. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01757097

HAL Id: dumas-01757097

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01757097>

Submitted on 3 Apr 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITÉ DE NICE SOPHIA-ANTIPOLIS

Faculté de médecine de Nice

**Glomérulonéphrites extra-membraneuses à sérologie-PLA2R1
négative : étude observationnelle et analytique sur une série
rétrospective, multicentrique**

THÈSE

**Pour le diplôme d'état de docteur en médecine
spécialité néphrologie**
présentée et soutenue publiquement par

M. Joël ROSENBERG

Le 19 octobre 2017

Membres du jury :

M. le Professeur Vincent ESNAULT

M. le Maître de conférence Damien AMBROSETTI

Mme le Docteur Laetitia ALBANO

Mme le Docteur Marine ANDRÉANI

Président du jury

Assesseur

Assesseur

Assesseur

Mme la Maître de conférence Barbara SEITZ-POLSKI

Directrice de thèse

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

Vice-Doyen

Assesseurs

Conservateur de la bibliothèque

Directrice administrative des services

Doyens Honoraires

M. BAQUÉ Patrick

M. BOILEAU Pascal

M. ESNAULT Vincent

M DELLAMONICA Jean

Mme BREUIL Véronique

M. MARTY Pierre

Mme AMSELLE Danièle

Mme CALLEA Isabelle

M. AYRAUD Noël

M. RAMPAL Patrick

M. BENCHIMOL Daniel

Professeurs Honoraires

M ALBERTINI Marc

M. BALAS Daniel

M. BATT Michel

M. BLAIVE Bruno

M. BOQUET Patrice

M. BOURGEON André

M. BOUTTÉ Patrick

M. BRUNETON Jean-Noël

Mme BUSSIERE Françoise

M. CAMOUS Jean-Pierre

M. CANIVET Bertrand

M. CASSUTO Jill-patrice

M. CHATEL Marcel

M. COUSSEMENT Alain

Mme CRENESSE Dominique

M. DARCOURT Guy

M. DELLAMONICA Pierre

M. DELMONT Jean

M. DEMARD François

M. DESNUELLE Claude

M. DOLISI Claude

M . FRANCO Alain

M. FREYCHET Pierre

M. GÉRARD Jean-Pierre

M. GILLET Jean-Yves

M. GRELLIER Patrick

M. GRIMAUD Dominique

M. HARTER Michel

M. INGLESAKIS Jean-André

M. JOURDAN Jacques

M. LALANNE Claude-Michel

M. LAMBERT Jean-Claude

M. LAZDUNSKI Michel

M. LEFEBVRE Jean-Claude

M. LE FICHOUX Yves

Mme LEBRETON Elisabeth

M. LOUBIERE Robert

M. MARIANI Roger

M. MASSEYEFF René

M. MATTEI Mathieu

M. MOUIEL Jean

Mme MYQUEL Martine

M. ORTONNE Jean-Paul

M. PRINGUEY Dominique

M. SAUTRON Jean Baptiste

M. SCHNEIDER Maurice

M. TOUBOL Jacques

M. TRAN Dinh Khiem

M VAN OBBERGHEN Emmanuel

M. ZIEGLER Gérard

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice

M.C.A. Honoraire

Mlle ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
M. BASTERIS Bernard
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
Mme DONZEAU Michèle
M. EMILIOZZI Roméo
M. FRANKEN Philippe
M. GASTAUD Marcel
M. GIUDICELLI Jean
M. MAGNÉ Jacques
Mme MEMRAN Nadine
M. MENGUAL Raymond
M. PHILIP Patrick
M. POIRÉE Jean-Claude
Mme ROURE Marie-Claire

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAI Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Geogres	Physiologie- médecine vasculaire
M.	MARQUETTE Charles-	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépto Gastro-entérologie (52.01)

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. HOFLIGER Philippe Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER	Immunologie (47.03)
M.	BRŌNSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme	BUREL-VANDEBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (52.03)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
Mme	SEITZ-POLSKI Barbara	Immunologie (47.03)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

DURAND Matthieu	Urologie (52.04)
ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M.	GARDON Gilles	Médecine Générale (53.03)
Mme	HURST Samia	Thérapeutique (48.04)
M.	PAPA Michel	Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

M	BALDIN Jean-Luc	Médecine Générale (53.03)
Mme	CASTA Céline	Médecine Générale (53.03)
M.	HOGU Nicolas	Médecine Générale (53.03)
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS	Man Médecine Physique et Réadaptation
M.	JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M.	ODIN Guillaume	Chirurgie maxilo-faciale
M.	PEYRADE Frédéric	Onco-Hématologie
M.	PICCARD Bertrand	Psychiatrie
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

TABLE DES MATIERES

Remerciements	9
Abréviations	17
Introduction	18
Patients & méthodes	22
Patients	22
Critères d'inclusion	22
Critères d'exclusion	22
Objectif principal	22
Objectif secondaire	24
Analyse statistique	24
Résultats	25
1. Epidémiologie des GEM PLA2R1 -	25
Caractéristiques initiales de la cohorte	26
Bilan étiologique réalisé	27
Evolution de la créatinine et protéinurie	29
Rémission	30
2. Comparaison avec une cohorte GEM PLA2R1 +	32
Evolution de la fonction rénale	34
Etude de la rémission	36
Prise en charge thérapeutique	36
Discussion	42
Bibliographies	46
Serment d'Hippocrate	49
Résumé	50

REMERCIEMENTS

Je remercie très sincèrement les membres du jury :

Monsieur le Professeur Vincent Esnault, pour votre pédagogie et la rigueur scientifique que vous m'inculquez. À chacune de vos visites, grâce à votre vision physiologique, vous me rappelez ce pourquoi j'ai choisi la néphrologie : rien ne s'apprend, tout se comprend.

Madame la Maître de conférence Barbara SEITZ-POLSKI : je te remercie très sincèrement pour avoir accepté, avec bienveillance, de diriger ce travail. Tu m'as ouvert au monde de la recherche (et des stats !) où une question en amène toujours une autre. J'espère continuer d'autres projets avec toi.

Madame le Docteur Laetitia Albano, pour votre enseignement en transplantation, votre pragmatisme et m'inciter toujours à douter de nos convictions. Je vous remercie de juger ce travail.

Monsieur le Maître de conférence Damien Ambrosetti : je vous remercie d'avoir spontanément accepté de juger mon travail et pour votre participation à celui-ci. Je garderai le souvenir des après-midi passés en anatomopathologie à vos côtés.

Madame la Docteur Marine Andréani : pour ta bienveillance et ton accueil dès mon arrivée au point de devenir ma « maman-interne ». J'ai énormément appris : de la néphrologie à tes goûts musicaux, disons « éclectiques » : ma sonnerie ne changera pas ! Tu m'as formé avant même d'être chef : un ÉNORME merci, tout aussi grand que ta gentillesse.

A tous les médecins par ordre chronologique :

Je souhaite avant tout remercier, Dr Cassuto, pour m'avoir toujours tiré vers le haut par votre énergie, la bonne humeur et vos connaissances.

Au service de Transplantation de Nice : Dr Ahmed Jeribi, je te remercie pour ton accueil et m'avoir formé toujours avec le sourire entre 2 conversations footbalistiques ! Vive l'espérance de Tunis !

Au service de néphrologie et transplantation de Nice : Dr Emmanuelle Dusseux, Dr Guillaume Favre, Pr Olivier Moranne, Dr Shariful Islam, Dr Sandor Vido et Dr Thomas Ghafari. Enfin merci Aimèle pour cette fin d'internat riche d'apprentissage et surtout pour rire à mes blagues bidons en toutes circonstances !

A l'équipe de réanimation de Bastia : les Drs Claude Galy, Joël Maintenant et bien évidemment Paul Mercury : je te remercie pour m'avoir transmis l'importance du sens clinique.

A l'équipe de cardiologie de Fréjus : les Drs Xavier LAMIT, Florent Zettelmaier et Hind Mourafi, la femme aux 4 vies.

A l'équipe de néphrologie de Cannes : Dr Flavia Vocila et Dr Manuela Dodoi. Merci Dr Corinne PASSERON.

A l'équipe de de néphrologie & transplantation de Toulouse Rangueil : Pr KAMAR je vous remercie de m'avoir accepté au cœur de votre service pendant 6 mois. Un merci tout particulier au Dr David RIBES : tu m'as encouragé, sans le savoir, dans ce métier en 4^e année. Dr Arnaud DEL BELLO pour tes visites trop rares mais si intéressantes et m'avoir encadré pour le mémoire. Dr David MILONGO pour m'avoir encadré ces 6 mois avec bienveillance. Merci aux Pr Chauveau et DRs Huart, Faguer, Esposito, DORR, Cointault, LAVAYSSIERE et NOGIER.

Enfin, merci à toutes les équipes paramédicales et plus spécialement l'équipe niçoise. J'ai une pensée particulière pour Audrey De Meyer. A Jean-Paul qui me fait l'honneur d'être ici, l'âme vivante de la néphrologie niçoise, tes anecdotes en garde vont me manquer.

À ma famille :

A mes grands-parents, Mamy & Papy, Maman-Thé & Papa-Georges, vous auriez tant souhaité être là aujourd'hui, je pense souvent à vous.

A mes parents, je vous remercie de m'avoir élevé dans l'amour et la simplicité. C'est grâce à vous si j'en suis arrivé là.

A Daniel & Isabelle, pour s'être occupé de moi, « le petit frère », de mes 1ers jours jusqu'à ces derniers temps. Merci pour Excel Daniel !!!

A Liliane, ma 2^{ème} mère, merci de t'être occupée de moi dès ton arrivée.

A Fabrice & Natacha, devenus tour à tour beauf' & belle-sœur puis belle-belle-sœur pour finalement demeurer frère & sœur.

A Caroline, merci pour tant de choses et surtout ton écoute.

À mes amis de l'ovalie, que j'espère garder toute la 3^e mi-temps de notre vie : Fabien, Py, Pietro, Fabio, Rémi. Les Pechbusquois (la colline, notre fief !) : Guillaume & Julien.

A mes amis, marathonien des études de médecine :

Pauline : du 1^{er} jour de la P1, chaque jour durant et pendant 7 années de rires, de doute, de sapinette, de déménagement et encore de rires. Je te remercie d'avoir été là. Merci de m'avoir motivé, écouté, conseillé.

Hugo, La Gorne, grande gueule grand nez, grande amitié. Nicolas, le trublion, vanneur avant même de respirer, tes buts à FIFA sont d'une mocheté affligeante ; moi, je perds avec Honneur ! Un merci tout particulier à Maxime, mon pseudo-colocataire de travail sans qui je n'aurais pas eu ce classement, et me ferait presque regretter ces années concours.

Clément, le plus fou de tous : ZARMA !

Vivien mon voisin, qui goûta mes mets « odeur banane », le lanceur de chaussure, mon réveil-matin d'avant-exam : sans toi, j'aurais un an de retard !

Mes sous-colleurs : Thibaut avec qui je suis allé dans les bas fond de la BAT CAVE jusqu'au sommet des Alpes, et Adrian « M. BRADFORD ».

Et les Woo-girls : Zara, Stéphanie, Sarah, Isaboo, sans oublier Wiwi, Tom et Diego.

A mes amis niçois :

Dorian que j'ai connu au coeur de la mêlée toulousaine et puis à Nice où tu m'as accueilli dans de la coloc avec Julien, Pierre, Robin et Jérémy (La vérité !).

Piyou, la princesse du désert, un grand merci pour ton soutien à toute épreuve.

Ben, Mouna et Greg les compagnons des escapades inattendues.

Carcinome & Alexandra : les boute-en-train de la côte d'azur.

Alexandre, Claire, Xavier, Florence : l'internat de Cannes se souviendra de nous !

La Wadoux qui prête serment au même moment. Félicitation Docteur !

Les Lyonnais : Audrey, Cécile & Pierre. Et Marine la représentante de chocolaines.

A l'équipe de néphro-compotes-châtons (et loutre pour Wawa) :

Thierry fan des Inconnus et donc bon chasseur parmi les chasseurs car sait quoi faire quand il voit un truc qui bouge. Florence la patience, Gabyboom, Trrrrrstan, Wawa, Thibault, Soso la future thésée ! N°13 et Claire.

Enfin merci à toi, ma Constance, de m'avoir soutenu, et pour qui mes sentiments les plus
pudiques sont les plus profonds.

Je dédie ce manuscrit à Isidore ROSENBERG,
parti à 14 ans dans un train vers l'est (1928-1942).

**Glomérulonéphrites extra-membraneuses à sérologie-
PLA2R1 négative : étude observationnelle et analytique
sur une série rétrospective, multicentrique**

ABREVIATIONS

Ac : anticorps

APHM : assistance publique des hôpitaux de Marseille

C : rémission complète

CYC : cyclophosphamide

CS : corticostéroïdes

EP : échange plasmatique

GEM : glomérulonéphrite extra-membraneuse

IS : immunosuppresseur

P : rémission partielle

PLA2R : phospholipase A2 receptor

RTX : rituximab

SMPDL-3b : sphingomyelin phosphodiesterase acid-like 3b

SRAA : Système rénine-angiotensine-aldostérone

THSD7A : thrombospondin type 1 domain containing 7A

TDM TAP : tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne

INTRODUCTION

La glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM) est une maladie auto-immune rénale rare qui ne touche qu'1,3 cas pour 100000 habitants : préférentiellement l'homme après 50 ans. Elle représente la 1^{ère} cause de syndrome néphrotique de l'adulte. Elle est caractérisée par des dépôts situés sur le versant externe de la membrane basale glomérulaire, associés à des remaniements variables de la paroi capillaire [1]. Ces dépôts plus ou moins importants permettent de classer les différentes formes de GEM en quatre stades. Ils sont le reflet d'un processus évolutif [2]. En immunofluorescence, on retrouve habituellement une fixation granulaire d'IgG et de C3 dans 50 à 80% des cas. Les dépôts d'IgA, IgM et de C1q sont rares. Dans 85% des cas la GEM est dite « idiopathique » c'est-à-dire qu'on ne peut pas la rattacher à l'évolution d'une pathologie systémique comme un cancer, un lupus systémique ou des infections chroniques (définissant des formes secondaires). Le diagnostic d'une GEM nécessite un bilan exhaustif pour éliminer une forme secondaire. Il n'existe pas de recommandation sur le bilan étiologique à réaliser.

Les causes secondaires sont le plus souvent dépistées par un examen clinique fin, associé à un bilan sérologique (pour la recherche de causes infectieuses et auto-immunes) ainsi qu'un bilan d'imagerie permettant le dépistage de néoplasies en fonction du terrain.

L'analyse anatomopathologique peut orienter le clinicien vers une origine néoplasique :

- un dépôt préférentiel d'IgG 1 et 2 [3][4] tandis que les formes idiopathiques sont essentiellement associées à des dépôts d'IgG 4 [5]

- la présence d'un infiltrat inflammatoire de plus de 8 cellules par glomérule serait évocateur (sensibilité 92%, spécificité 75%) [6] mais non confirmé dans la série d'Alnasrallah [7].

L'incidence des formes néoplasiques associées aux GEM est d'environ 10% [8] . On retrouve préférentiellement des tumeurs solides: œsophage, estomac, rénale, broncho-pulmonaire et légèrement en deçà les thymomes. Bjørneklett et al. [9] ont observé (sur un suivi de 15 ans) que la médiane de survenue des cancers allait de 20 à 60 mois selon le registre. Il existait un sur risque, dans les 5 années après le diagnostic de 2,2 par rapport à la population générale du même âge. Ce sur risque augmente même à 2,3 entre 5 et 10 ans après le diagnostic.

L'histoire naturelle et la présentation clinique de cette maladie sont très variables d'un patient à l'autre. Seulement 41% des patients présentent des œdèmes des membres inférieurs et un patient sur deux a de l'hypertension. Ce qui suggère que cette pathologie peut être parfaitement asymptomatique.

Sur 100 patients qui n'ont jamais reçu de traitement immunosuppresseur :

- 35% vont rentrer spontanément en rémission à 60 mois
- 35% vont conserver un syndrome néphrotique
- 30% vont évoluer vers une insuffisance rénale chronique terminale avec un risque de 30 à 40% de récurrence en cas de greffe rénale.

Les facteurs de mauvais pronostic sont le sexe masculin et un âge >50 ans [10].

Cette évolution a conduit les KDIGO à une attitude thérapeutique attentiste. Après avoir éliminé une forme secondaire par un bilan exhaustif, il faut proposer un traitement symptomatique aux doses maximales tolérées et surveiller les patients pendant 6 mois et ne proposer un traitement immunosuppresseur qu'en cas de protéinurie persistante >4g/g, de complication du syndrome néphrotique ou de dégradation de la fonction rénale (>30% de la valeur de référence). Actuellement, il est recommandé de proposer de l'endoxan avec des corticoïdes ou un anti-calciéurine en cas de contre-indication, le Rituximab (anti-CD20) prenant de plus en plus de place dans la stratégie thérapeutique.

Trois hypothèses ont été proposées pour expliquer la formation des complexes immuns :

- le dépôt de complexes immuns circulants
- la formation in situ de complexes immuns avec un anticorps dirigé contre un antigène podocytaire
- la formation in situ de complexes immuns contre un antigène qui vient se « planter » dans les pieds des podocytes.

L'identification d'antigènes podocytaires a permis de grands progrès dans la compréhension de la physiopathologie des GEM.

En 1959, l'injection d'un extrait de cellules de la bordure en brosse chez le rat induit le 1^{er} modèle expérimental de GEM, avec l'apparition de dépôts d'IgG le long de la membrane basale glomérulaire, la formation de complexes immuns in situ et l'activation du complément qui conduit chez le rat à l'apparition d'une protéinurie. Ce n'est qu'en 1994 que

l'antigène a pu être identifié : il s'agit de la mégaline, protéine podocytaire chez le rat mais absente chez l'homme.

En 2002, l'équipe du Pr Ronco apporte la première preuve d'un antigène podocytaire chez l'homme avec ce cas de GEM foeto-maternelle, secondaire à une allo-immunisation après une fausse couche d'une mère déficiente pour la Neutral Endo Peptidase contre la NEP portée par son fœtus et la naissance d'un nouveau-né présentant une GEM néo-natale. Des anticorps anti-NEP ont été identifiés chez la mère et l'enfant avec la disparition des symptômes chez l'enfant dès élimination des IgG maternelles. Plusieurs familles ont été rapportées, mais les cas d'immunisation anti-NEP restent rares dans les GEM idiopathique. C'est en 2009 que l'antigène majeur associé aux GEM idiopathiques est identifié à Boston. Il s'agit de PLA2R1 une protéine podocytaire de 180 kDa, composée de 10 domaines extra-cellulaires (le domaine Cystéine Rich ou CysR en N-terminal, le domaine Fibronectine II FNII et 8 domaines CTLD 1 à 8) impliquée dans 70% des formes primaires. Depuis de nombreux travaux ont confirmé ce résultat. Le caractère pathogène des Ac anti-PLA2R1 n'est pas encore démontré.

De nombreuses études ont montré que les Ac anti-PLA2R1 sont bien corrélés à l'activité de la maladie avec un titre élevé lorsque la maladie est active, une baisse du titre en phase de rémission et une ré-augmentation du titre au moment de la rechute.

En 2014, à Nice, un 3^{ème} antigène podocytaire a été identifié chez l'homme. Ce travail est parti de l'observation d'un patient co-infecté VIH VHC, PLA2R1 négatif qui reconnaît dans un extrait glomérulaire non réduit une protéine d'environ 250 kDa. Après digestion enzymatique, la spectrométrie de masse a permis d'identifier THSD7A comme cible antigénique impliquée chez ces patients. Plus de 500 patients PLA2R1- ont été criblés permettant d'estimer à 10% la présence des Ac anti-THSD7A dans les GEM (en fait les différentes cohortes criblées ont montré qu'il s'agissait plutôt de 2 à 5% des GEM I) [11]

Récemment, le caractère pathogène de ces anticorps a été démontré chez l'animal par le transfert d'Ac humain anti-THSD7A à la souris qui exprime à haut niveau THSD7A dans le rein et avec une bonne réactivité croisée entre le récepteur humain et le récepteur de souris (ce qui n'est pas le cas pour PLA2R1 qui n'est pas exprimé dans le rein de rongeurs et qui a une réactivité croisée pour seulement 40% des sera de patients). Ce transfert passif d'anticorps

permet de reproduire la maladie avec l'apparition d'IgG le long de MBG et d'une protéinurie chez la souris [12].

Bien que la physiopathologie des GEM soit de mieux en mieux comprise, il reste néanmoins quelques ombres.

Premièrement, si les dépôts sont préférentiellement des IgG4 dans les formes indéterminées, ces dernières n'activent pas le complément par sa voie classique. De même, les dépôts de C1q sont rares, ils reflètent l'absence d'activation de la voie classique. L'hypothèse actuelle tendrait alors vers une activation des voies alterne ou des lectines.

Deuxièmement, les IgG ne peuvent passer la membrane basale glomérulaire, alors ce dépôt ne serait-il pas à dû un processus auto-immun en amont et une inflammation qui perméabiliserait la membrane basale glomérulaire et non primitif dans la genèse de la maladie ?

Bien que l'aspect anatomopathologique soit assez uniforme, les causes le sont moins.

Il s'agit d'une définition histologique pour laquelle les étiologies sont extrêmement variées. Selon les séries, on retrouve environ 50 à 80% de PLA2R1+[13] [14], 10% de néoplasies [8], 3 à 5% de formes associées à des Ac anti-THSD7A[15], le reste se partage entre causes infectieuses, lupus, toxiques, sarcoïdose et idiopathique.

Hormis les rares cas où la cause est curable, actuellement les recommandations ne font pas la distinction selon les différentes causes des GEM auto-immunes, exception faite du lupus.

Partant donc du principe, que la GEM n'est qu'une commune conséquence d'un ensemble varié de pathologies ; leur évolution est possiblement différente entre les formes associées aux anticorps anti-PLA2R1, anti-THSD7A et les formes sans anticorps caractérisé.

L'objectif de ce travail est de décrire les GEM PLA2R1 - et plus précisément les formes idiopathiques afin d'évaluer leur pronostic. Cette première étape est nécessaire avant d'envisager une stratification de la prise en charge thérapeutique.

PATIENTS & METHODES

PATIENTS

Nous avons collecté depuis 2011 la base de données des GEM diagnostiquées dans 4 hôpitaux différents. Selon les villes, le recueil s'est fait différemment :

-croisement des codages dans le service d'anatomopathologie de GEM et du registre de prélèvements biologiques de PLA2R1 réalisés à Nice au Laboratoire d'Immunologie pour les villes de Nice, Besançon et Cannes.

-série de GEM PLA2R1 négatives déjà identifiées par l'Assistance publique des hôpitaux de Marseille-APHM n= 4.

CRITERES D'INCLUSION

-patients majeurs

-présentant une GEM avec preuve histologique formelle

-sérologie PLA2R1 négative en ELISA confirmé en immunofluorescence au 1/10

CRITERES D'EXCLUSION

-patients mineurs

-GEM sur greffon

-doute diagnostique à l'histologie

-première sérologie PLA2R1 effectuée après la mise en route d'un traitement immunosuppresseur.

OBJECTIF PRINCIPAL

Décrire les paramètres suivants des GEM PLA2R1-sur un suivi de 3 ans :

- Âge, sexe, date de biopsie, date du test sérologique
- Antécédents de diabète, HTA et cancer.
- Stade histologique selon la classification décrite par Churg [2]

- Bilan étiologique réalisé au diagnostic :

Considéré comme usuel :

- Sérologie VHB, VHC, PLA2R1 et THSD7A
- Imagerie : TDM TAP injectée
- Endoscopie : colo-fibroscopie
- ACAN
- PSA pour les hommes. Consultation gynécologique ou mammographie pour les femmes.

Optionnels : sérologie VIH, syphilis, Leishmaniose.

- Imagerie : TEP, échographie abdomino-pelvienne, mammographie
- marqueurs : CA15.3, CA19.9, CA125, AFP.

- Biologie :

Créatinine sérique : J0/M6/M12/M24/M36

Albuminémie J0/M6/M12/M24/M36

Protéinurie J0/M6/M12/M24/M36

Albuminurie J0/M6/M12/M24/M36

Hématurie J0/M6/M12/M24/M36

- Apparition de cancer lors du suivi
- Prise en charge thérapeutique dans les 6 premiers mois puis au-delà.
- Rémission complète, partielle ou nulle au dernier suivi selon la définition KDIGO juin 2012 à savoir :

-complète : protéinurie <0,3g/g + Albuminémie et créatininémie normales

-partielle : protéinurie <3,5g /g avec une réduction de plus de 50% du pic de protéinurie. Le tout avec amélioration ou normalisation de l'albuminémie et de la créatininémie.

Enfin, nous appelons **GEM idiopathique**, toutes GEM pour lesquelles le bilan étiologique *usuel* réalisé lors du diagnostic est revenu négatif avec examen clinique policé et en l'absence de pathologie active classiquement rapportées à ces dernières.

OBJECTIF SECONDAIRE

Comparer les GEM PLA2R1- versus une cohorte de 29 GEM PLA2R1+ sur un suivi de 3 ans. Cette dernière issue de la même région était appariée selon : l'âge (+/- 10ans), le sexe, les antécédents d'HTA et de diabète. Nous avons étudié les paramètres épidémiologiques, la fonction rénale et la survie totale.

ANALYSE STATISTIQUE

A l'aide du logiciel PRISM 7.0, nous avons utilisé le t-test (Man-Whitney) pour les analyses univariées à variables continues ; le test de Fischer pour les variables contingentes, et les courbes de survies sont réalisées par un test Log-rank (Mantel-Cox).

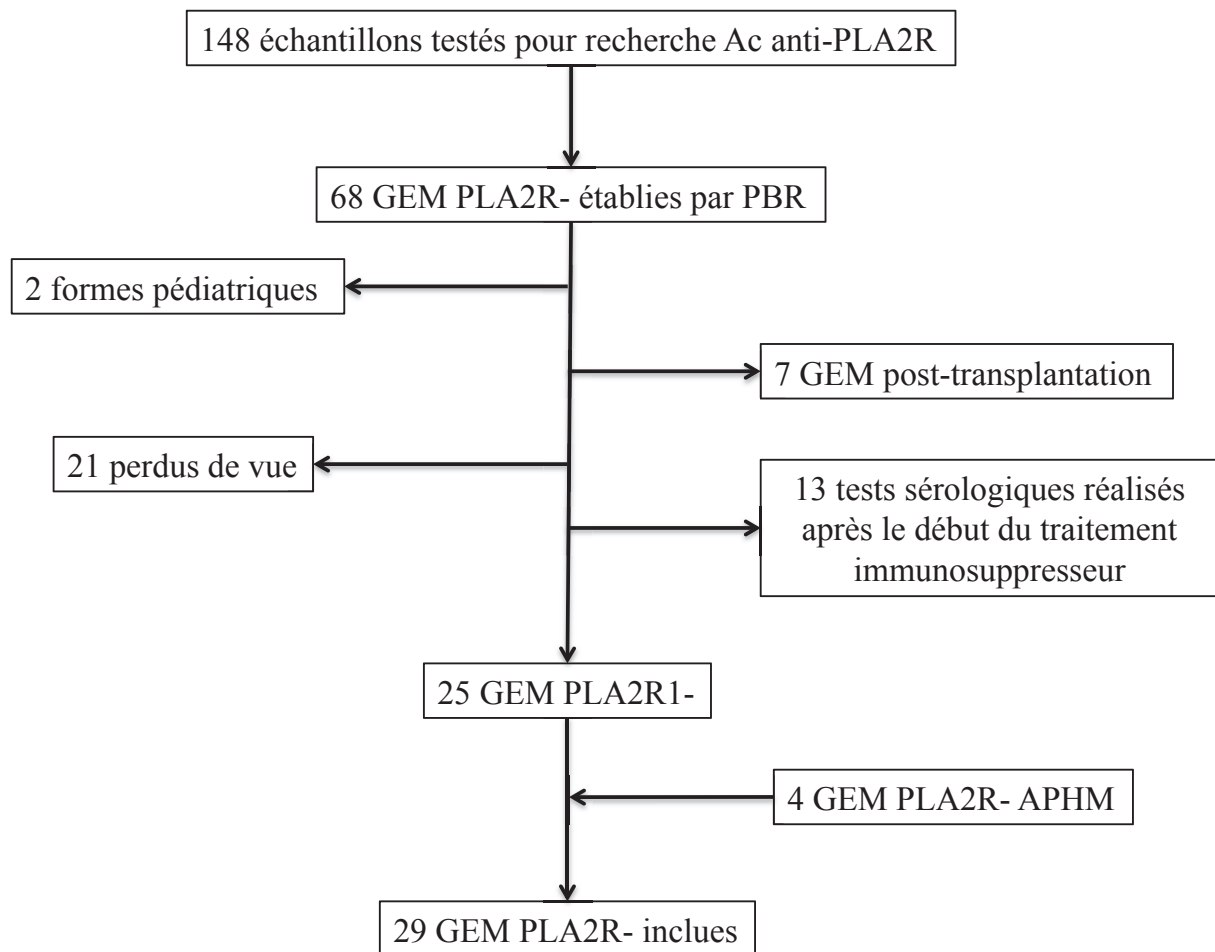
RESULTATS

1. EPIDEMIOLOGIE DES GEM PLA2R1 -

Entre janvier 2011 et décembre 2016, 68 GEM PLA2R- furent extraits des registres dont 43 furent exclus :

- 13 pour RITUXIMAB avant sérologie
- 2 pour GEM pédiatriques
- 7 pour greffes
- 21 perdus de vue

Au total, 29 patients ont été inclus avec un suivi médian de 24 mois.



Caractéristiques initiales de la cohorte

N=29

Âge	55,3 ±14,97
Sexe H/F	17 / 12
Cancers	7/22
Thyroïdites	3/20
Suivi médian	24mois (9-36)
Créatinine J0	85,5 (90-116)
Protéinurie J0	4,95 (3,16-7,27)
Albuminémie J0	18 (13,2-27,9)
Hématurie J0 GR/mm³	30 (5-45)
Etiologies	12 idiopathiques 5 idiopathiques (bilan incomplet sans pathologie secondaire survenue au cours du suivi) 4 cancers solides (dont 2 THSD7A+) 3 infections (2 VHC dont 1 THSD7A+) 1 Leishmaniose 5 Ac anti-THSD7A+ 2 associés à une GVH 1 Leucémie aiguë myéloïde
THSD7A +	5+/24-
Thyroïdite	3+/20-
Prise en charge	
-Traitement conservateur seuls	15
-IS dont :	14
-RTX	9
-Ponticelli	1
-Tacrolimus	1
-Corticoïdes	3
Prise en charge des 6 premiers mois	
-Traitements conservateurs seul :	17
-CS + ciclosporine :	1
-CS + RTX + EP :	1
-RTX :	1
-RTX + CS :	1

Tableau 1 : les données sont exprimées en médiane avec interquartiles, sauf l'âge (moyenne ± écart-type). Créatinine en µmol/l. Protéinurie en g/g de créatinine. Albuminémie en g/l.

IS=immunosuppresseurs. RTX=rituximab. CS=corticostéroïdes. EP=échange plasmatique.

L'âge moyen de notre cohorte est de 55,3 ans \pm (14,97). Sur les 29 patients inclus, 17 sont des hommes et 12 des femmes avec un taux de créatinine médiane au moment du diagnostic à 85,5 $\mu\text{mol/l}$ (90-116), une protéinurie à 4,95g/g (3,16-7,27), une albuminémie à 18 g/l (13,2-27,9) et une hématurie initiale à 30 GR/mm³ (5-45).

Bilan étiologique réalisé

Dix-sept patients (59%) ont bénéficié du *bilan usuel* pour identifier une cause secondaire. Cinq patients (dont 3 âgés de moins de 50 ans) n'ont pas eu ce bilan exhaustif : en particulier, la recherche de néoplasie (absence d'endoscopie le plus souvent). Quatre patients n'ont pas eu de bilan étiologique en raison d'une maladie active concomitante : 2 GVH, un VHC chronique fortement répliquant et une leishmaniose. Deux patients n'ont pas eu de sérologie virale.

Ces explorations ont permis d'identifier 4 cancers solides : deux thymomes, un micro-carcinome papillaire thyroïdien et un adénocarcinome de prostate. Ces patients n'avaient aucune symptomatologie s'y rapportant. Ils étaient âgés de 57 à 85 ans.

Etiologies GEM PLA2R1 négatives

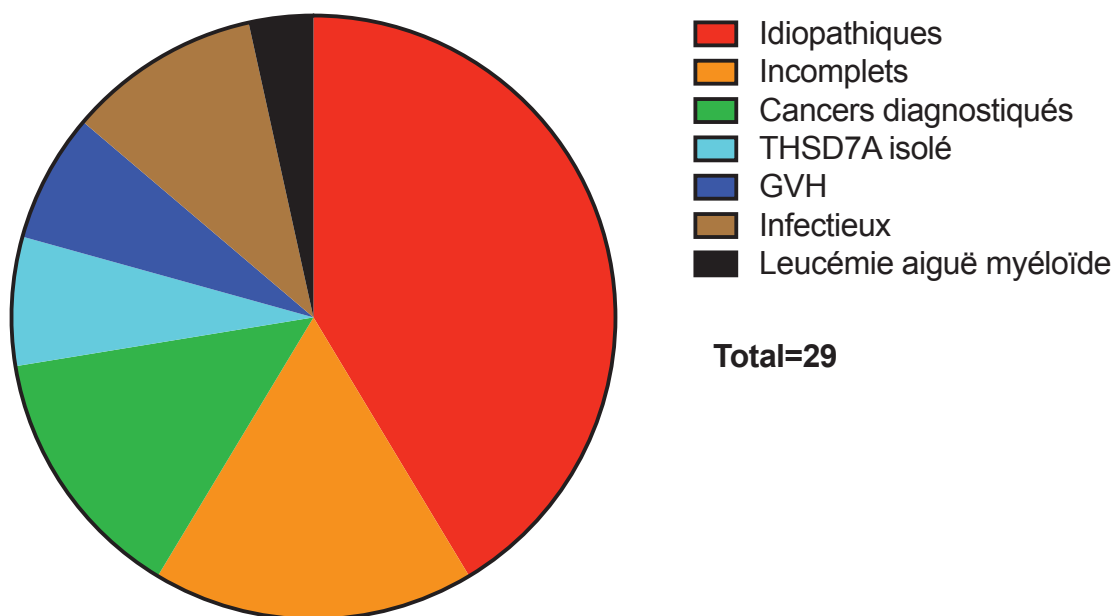


Figure 2 : Etiologies des GEM PLA2R-

Les GEM idiopathiques représentent 59% de l'ensemble de la série.

Nous avons identifié 5 patients porteurs d'anticorps anti-THSD7A positif parmi lesquelles : 2 étaient isolés, un était associée à un VHC chronique répliquant, l'autre à un adénocarcinome prostatique diagnostiqué au cours du bilan étiologique et enfin une dernière forme associée à un thymome. Dans ce dernier, le syndrome néphrotique a été spontanément régressif après traitement par radiothérapie de la masse tumorale.

Evolution de la créatinine et protéinurie

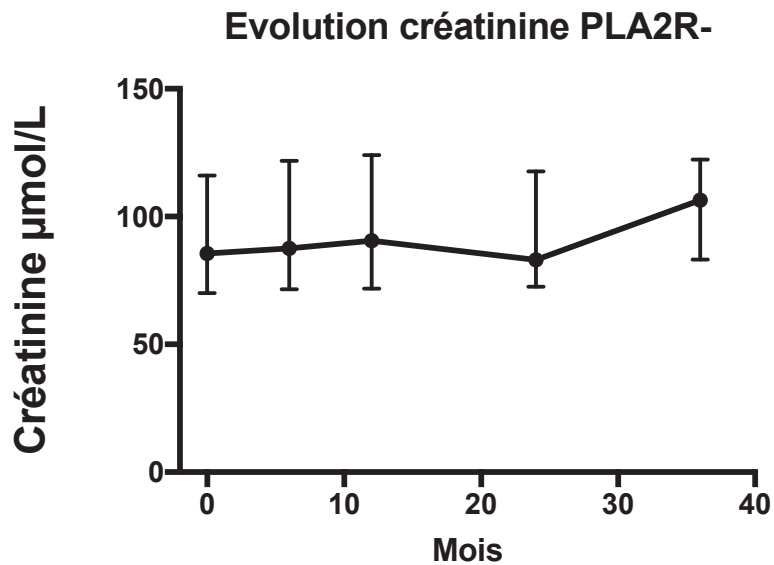


Fig 3 : Evolution de la créatinine des GEM PLA2R1 - au cours du suivi.

La créatininémie est représentée en médiane et interquartiles.

Il n'existait pas de dégradation significative de la fonction rénale après 3 ans de suivi ($96,5\mu\text{mol/l} \pm 45,29$ versus $111\mu\text{mol/l} \pm 36$, $p=0,7148$). En revanche, on observait une baisse significative de la protéinurie passant de $6,58\text{g/g} \pm 6,71$ à $1,2\text{g/g} \pm 1,5$ ($p=0,0007$).

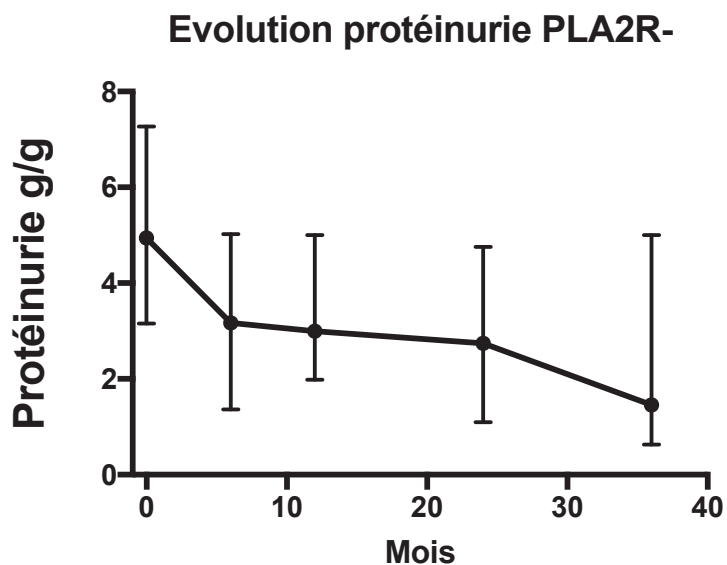


Fig 4 : Evolution de la protéinurie des GEM PLA2R1 - au cours du suivi.

La protéinurie est représentée en médiane et interquartiles

Rémission

Parmi les 29 patients inclus:

- 19 sont rentrés en rémission au dernier point de suivi :
 - o 12 en rémissions complètes
 - o 7 en rémissions partielles.
- 7 ne sont pas rentrés en rémission. Leur créatinine est passée de 88 μ mol/l (79,7-96,3) à 120 μ mol/l (81-164)
- 3 patients avaient des données insuffisantes.

Nous avons ensuite recherché des facteurs pronostiques associés à la rémission. La présence d'hématurie initiale était statistiquement associée à une rémission en fin de suivi 32 GR/mm³ (12-`90) versus 7 (2,8), p=0,0137.

	Rémission au dernier suivi n=19	Pas de rémission n=7	p
Âge	55,9 (\pm 15,1)	54,4 (\pm 16,7)	0,99
Sexe	H 58% F 42%	H 71% F 29%	0,67
Stade histologique	1,8 (\pm 0,9)	1,9 (\pm 0,7)	0,68
Cancer	21%	42%	0,34
Thyroïdite	18%	0	0,54
THSD7A +	11%	29%	0,29
Créatinine J0	85 (69-130,5)	86 (79,6-98)	>0,99
Protéinurie J0	5,5 (3,2-7)	3,8 (3,0-7,0)	0,47
Hématurie J0	32 (12-90)	7 (2,8-9)	0,0137
Albuminémie J0	25 (16,1-34,4)	16,1 (12,5-25,5)	0,3
Créatinine M6	83,5 (62,0-118,0)	120 (75,3-160,3)	0,14
Protéinurie M6	2,7 (1,2-4,7)	4,0 (1,8-22,3)	0,44
Albuminémie M6	18,3 (14,4-23,2)	26,7 (19,7-32,1)	0,12
Créatinine fin de suivi	92 (80-115)	128 (77-173)	0,15
Immunosuppression	44%	29%	0,66
Rituximab	33%	29%	>0,99

Tableau 2 : Caractéristiques des GEM PLA2R- avec et sans rémission. Les données sont exprimées en moyenne \pm écart-type pour les variables ayant une répartition gaussienne, et en médiane-interquartiles pour les variables ayant une distribution non gaussienne. Créatinine en μ mol/l. Protéinurie en g/g. Hématurie en GR/mm³. Albuminémie en g/l.

Il n'existait pas de différences significatives concernant l'âge, le sexe, l'incidence des cancers, des thyroïdites, la présence de THSD7A, ni des profils biologiques au court du suivi. Tout ceci sans différence significative de l'usage d'immunosuppresseurs ou toutes immunosuppressions confondues.

Hématurie microscopique au diagnostic initial

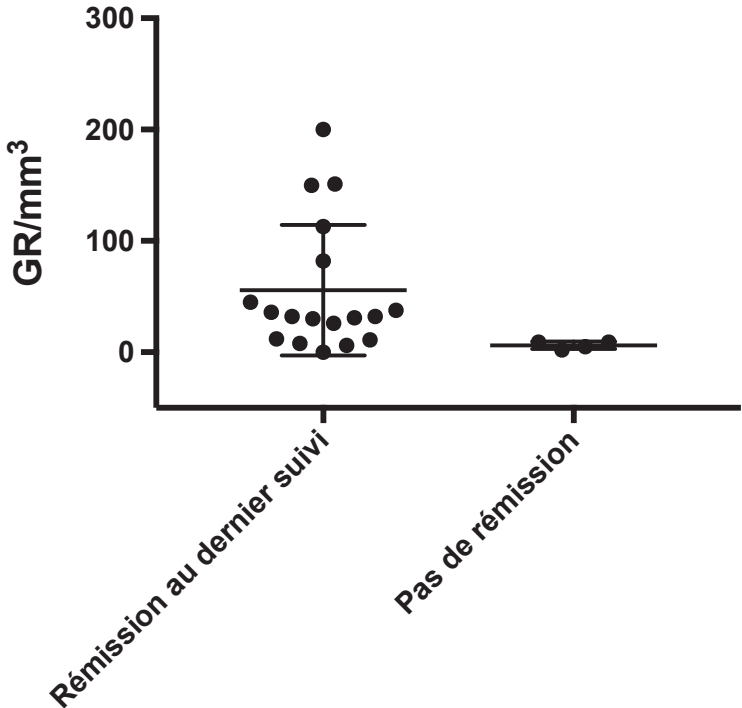


Figure 5 : Niveau d'hématurie au moment du diagnostic entre les patients en rémission au dernier suivi et les patients ayant une maladie active ou une protéinurie séquellaire au dernier suivi.

2. COMPARAISON AVEC UNE COHORTE GEM PLA2R1 +

Nous avons ensuite comparé notre série de GEM PLA2R1- à une cohorte de 29 GEM PLA2R1 + issue de la même région, appariée pour : l'âge (+/- 10ans), le sexe, les antécédents d'HTA et de diabète.

	PLA2R1 -	PLA2R1 +	p
Age	55,3 ±14,97	60,3 ± ?????	0,26
Sexe (H/F)	17/12	17/12	1
Comorbidités :			
HTA	7/29	7/29	1
Diabète	2/29	1/29	0.61
Cancers (solides, hémopathies)	24% (7+/22)	7% (2+/27-)	0,14
Thyroïdite	13% (3+/20-)	7% (2+/27-)	0,64
Formes laire/llaire	59% (17 laire/12 llaire)	83% (26 laire/ 3 llaire)*	0.0002*
Créatinine J0	85,5 (70-116)	94,5 (81,75-112,3)	0,42
Créatinine M6	87,5 (71,5-121,8)	114 (93-147)	0,14
Créatinine M36	106 (83-122)	87 (79-99)	>0,99
Protéinurie J0	4,9 (3,2-7,3)	5,6 (3,7-8,2)	0,68
Protéinurie M6	3,2 (1,4-5)	3,5 (1,2-7,2)	0,81
Protéinurie M36	0,61 (0,5-1,3)	1,3 (0,44-3,2)	>0,99
Albuminémie J0	18 (13,2-27,9)	24 (17,1-29,2)	0,46
Albuminémie M6	23 (18,4-31,5)	29,4 (20,8-34,5)	0,72
Albuminémie M36	36 (28-40)	Données insuffisantes	
Hématurie J0 (GR/mm³)	30 (5-45)	Données insuffisantes	
Immunosuppression	44% (12+/15-)	82% (23+ /5-)	0,0052*
Recours au traitement immunosuppresseur selon les KDIGO	12/17**	23/26**	0,23
Rituximab	33% (9+/18-)	69% (20+/9-)	0,0153*
Insuffisance rénale chronique au dernier suivi (CKD-EPI<45 ml/mn/1,73m²)	11/29	9/29	>0,99

Tableau 3 : Caractéristiques cliniques et biologiques et évolution des GEM PLA2R- et PLA2R+ appariées selon l'âge (+/- 10 ans), le sexe et les co-morbidités. Les données sont exprimées en moyenne ± écart-type pour les variables ayant une répartition gaussienne, et en médiane-interquartiles pour les variables ayant une distribution non gaussienne. Créatinine en µmol/l. Protéinurie en g/g. Hématurie en GR/mm³. Albuminémie en g/l.

* Une patiente a présenté un Hashimoto et un cancer du sein.

** 17 patients dans le groupe PLA2R- avaient les critères KDIGO pour débiter un traitement immunosuppresseur, 12 en ont bénéficié contre 26 dans la cohorte PLA2R+ et 23 qui en ont bénéficié.

	PLA2R -	PLA2R +	p
Rémission complète	46% (12/26)	45% (13/29)	>0,99
Rémission partielle	27% (7/26)	38% (11/29)	>0,99
Rémission (C+P)	69% (19/26)	82% (24/29)	0,34
Rémission sans traitement immunosuppresseur	56% (10/19)	20% (4/24)	0,0424
Rémission sans traitement immunosuppresseur	5,0 (1,18-17,32)		0,0424
Odds-ratio			

Tableau 4 : Taux de rémissions entre les GEM PLA2R- et PLA2R+. C+P=rémission complète + partielle

Nous avons retrouvé un taux thyroïdites comparable entre les deux groupes (13% dans le groupe GEM PLA2R- vs 7% dans le groupe PLA2R+ p=0.14). Nous observons une plus forte prévalence de cancers dans le groupe PLA2R- (23% vs 7% p=0,14) qui n'est pas statistiquement significative. Si l'on regroupe l'ensemble des formes secondaires, on retrouve une plus forte prévalence dans le groupe PLA2R- que dans le groupe PLA2R+ (58,6% vs 17,2% respectivement p=0,0025).

Evolution de la fonction rénale

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative sur la créatinine, protéinurie, albuminémie ni à J0, M6 et M36.

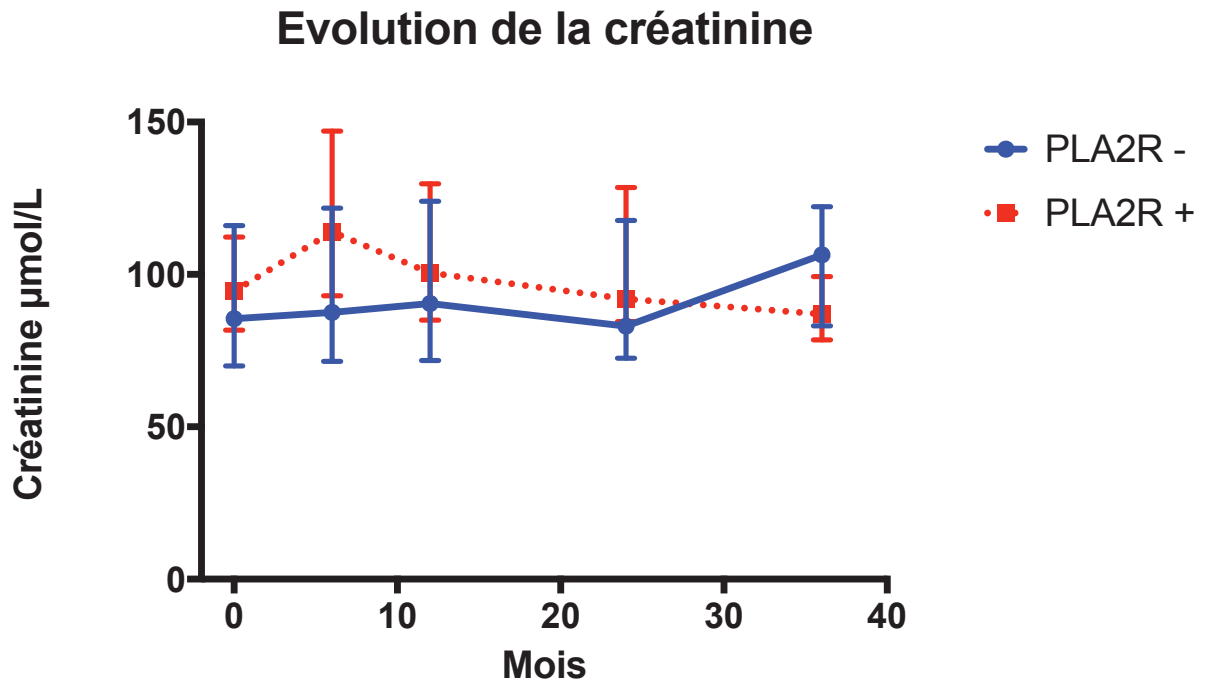


Fig 6 : Evolution du taux de créatininémie dans le temps en fonction du statut sérologique PLA2R. Les données sont représentées en médiane avec interquartiles.

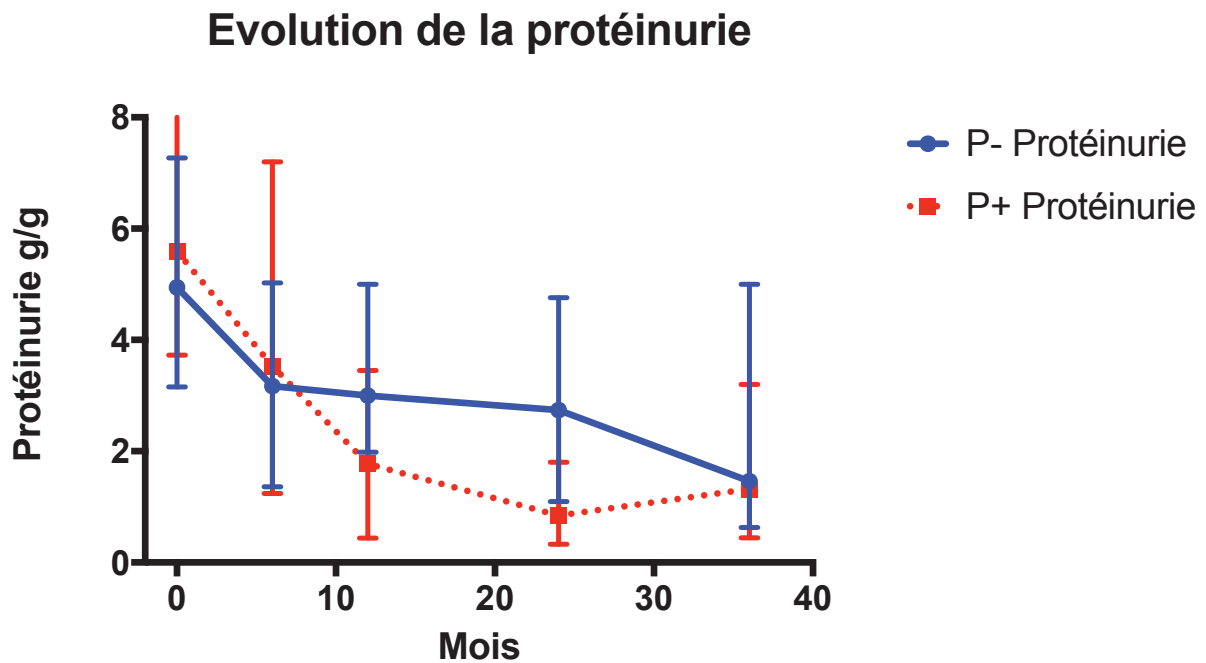


Fig 7 : Evolution de la protéinurie dans le temps en fonction du statut sérologique PLA2R. Les données sont représentées en médiane avec interquartiles.

Etude de la rémission

Le taux de rémission complète, partielle, ou global (complète + partielles) est comparable malgré un recours plus important aux traitements spécifiques dans le groupe de GEM PLA2R+.

En revanche, le taux de rémission spontanée, c'est-à-dire, traitée par néphroprotection sans recours à un traitement immunosuppresseur est significativement plus élevé dans le groupe PLA2R1 - versus PLA2R+ : OR=5,0 IC (1,18-17,32) p=0,0424 avec respectivement 56% (n=10/19) et 20% (n=4/24). A noter que ces rémissions spontanées, étaient respectivement à 70% et 75% complètes parmi les PLA2R1- et PLA2R+.

Répartition des rémissions

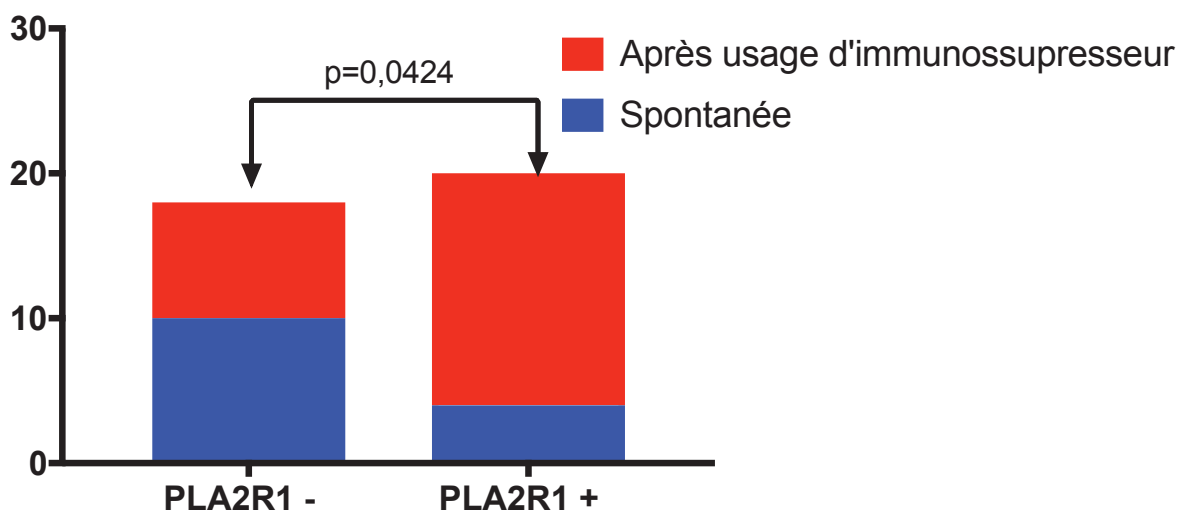


Figure 8 : comparaison du taux de rémission spontanée selon la sérologie PLA2R1.

Prise en charge thérapeutique

Le recours à un traitement immunosuppresseur était significativement plus faible dans le groupe PLA2R- (44% versus 82% p=0,0052).

Parmi les 29 patients PLA2R+, 19 ont été traités par RITUXIMAB constituant la molécule la plus utilisées dans ce groupe et en comparaison avec les GEM PLA2R1 négatives : 33% versus 69% p=0,00153).

	P+	P-	Idiopathique	Incomplet	Cancer	Infectieux	THSD7A	Idiopathique + incomplet	GVH	p
Rémission	20	18	9	4	2	1	1	13	1	
Pas de rémission	9	8	1	1	1	2	3	2	0	0,22

Etude de la survie sans rémission des GEM PLA2R- et PLA2R+

La survie rénale est comparable en les formes PLA2R- et PLA2R+ que les patients soient ou non traités par immunosuppresseurs. La plupart des patients non traités par immunosuppresseurs rentrent en rémission dans les 6 mois qui suivent le début de leur prise en charge.

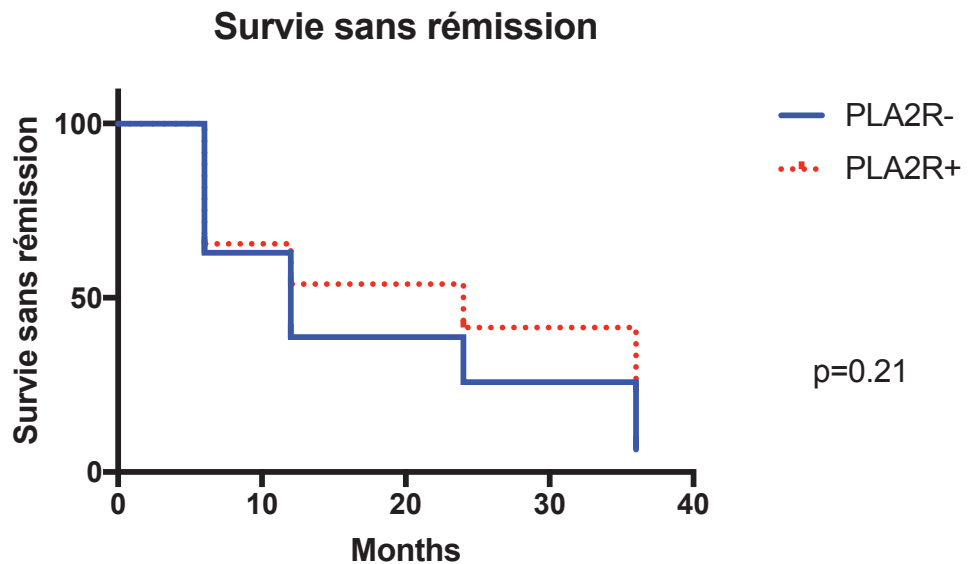


Fig 9

Survie sans rémission des patients traités par immunosuppresseurs

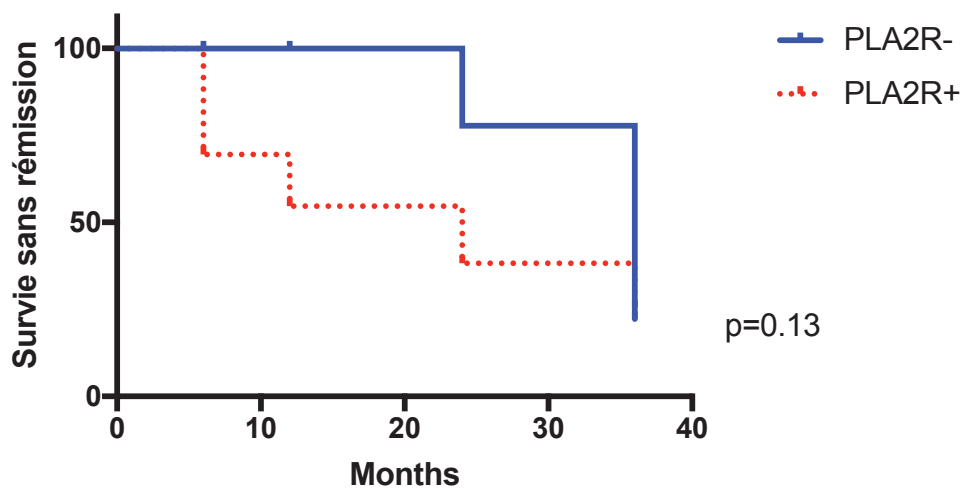


Fig 10

Survie sans rémission des patients n'ayant pas reçu de traitement immunosuppresseur

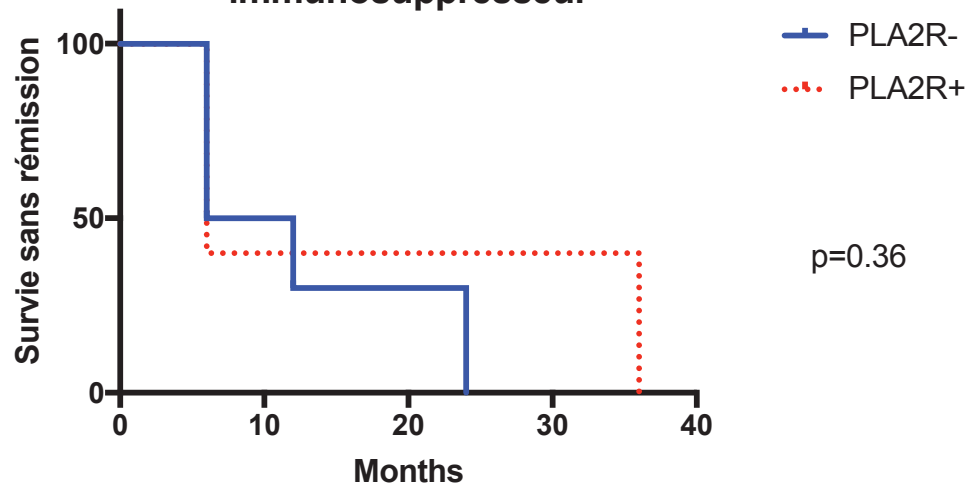


Figure 11 : Survie sans rémission des GEM PLA2R- et PLA2R+ (A) traitées ou non par immunosuppresseurs (B, C).

Nous avons ensuite souhaité comparer l'évolution des formes idiopathiques associées ou non à des Ac anti-PLA2R (PLA2R+ et PLA2R-).

Dans les formes PLA2R-, 17 étaient idiopathiques et seulement 15 avaient un suivi sur 36 mois, dans les formes PLA2R+, 26 étaient idiopathiques et toutes avaient un suivi complet.

	PLA2R-	PLA2R+	p
Age	55,6 +/-3,6	60,3 +/- 3,1	0,33
Proteinurie à M0	4,4 (2,95 ; 7,60)	5,59 (3,72 ; 8,19)	0,41
Protéinurie à M6	3,17 (1,34 ; 5,31)	3,42 (1,19 ; 7,29)	0,69
Protéinurie à M36	0,29 (0 ; 0,83)	1,03 (0,35 ; 2,93)	0,07
Rémission au dernier suivi	12/15	21/26	>0,99
Recours à un traitement immunosuppresseur	8/15	21/26	0,15
Rémission spontanée	4/15	4/26	0,40

Tableau 6.

La présentation clinique et l'évolution de ces formes idiopathiques ainsi que leur prise en charge est similaire, que les patients présentent ou non des Ac anti-PLA2R, avec un recours comparable à un traitement immunosuppresseur et un taux de rémissions et de rémissions spontanées comparable entre les deux groupes.

Nous avons ensuite étudié la survie sans rémission de ces deux groupes :

Survie sans rémission des formes idiopathiques PLA2R- et PLA2R+

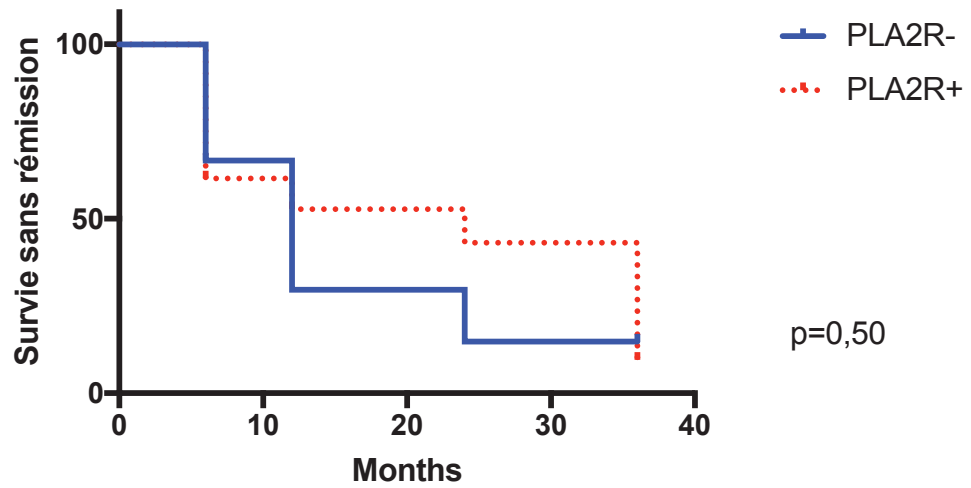


Figure 12 : Survie sans rémission des formes idiopathiques PLA2R- et PLA2R+

Là aussi l'évolution de ces deux formes est superposable.

DISCUSSION

Nous avons décrit une série rétrospective et multicentrique de 29 GEM PLA2R1 négatives suivie 36 mois. Cette étude constitue la 3^e plus grande série en terme d'effectif à étudier les GEM PLA2R1 - [16][17].

Comme les précédentes séries, notre étude concerne des patients d'âge avancé, avec une présentation néphrotique, le plus souvent hématurique au diagnostic.

Un tiers de nos patients ont développé une insuffisance rénale chronique à la fin de leur suivi, tandis que la protéinurie baissait significativement après 3 ans de suivi.

Les GEM PLA2R1 -, ont des fonctions rénales et des protéinuries similaires au cours du suivi aux GEM PLA2R+. Ce groupe de GEM PLA2R- semble très hétérogène. On retrouve une plus forte proportion de formes secondaires, qui répondent bien à un traitement spécifique (anti-infectieux, anti-tumoral) ce qui explique un plus faible recours à un traitement immunosuppresseur dans ces formes qui rentrent significativement plus fréquemment en rémission sans recours à un traitement immunosuppresseur. De façon étonnante, l'hématurie est statistiquement associée dans ces formes PLA2R- à la rémission. Ce résultat est probablement lié au fait que ces formes inflammatoires sont plus aiguës et répondent mieux à un traitement spécifique. Ces résultats suggèrent que ces formes secondaires PLA2R- sont probablement liées à un mécanisme différent des formes idiopathiques elles-mêmes dues à la formation de complexes immuns in situ dirigé contre un antigène podocytaire (PLA2R ou autre). Ces formes secondaires sont probablement liées à des mécanismes multiples : d'allo-immunisation, secondaire à des dépôts de complexes immuns circulants ou secondaire à la formation de complexes immuns in situ dirigés contre des antigènes plantés dans le podocyte puisque la résection de la masse tumorale ou la résolution du processus infectieux permet d'induire la rémission. En 2011, l'équipe du Pr Ronco a montré chez 11 patients porteurs d'une GEM idiopathique dont 4 enfants, des anticorps anti-Bovine Serum Albumin (BSA) circulants associés à de la BSA circulante. Ils retrouvent également des dépôts de BSA cationique (cBSA) dans la biopsie des 4 enfants atteints de GEM (alors que les dépôts de PLA2R1 sont absents) qui co-localisent avec les dépôts d'IgG. L'élution des IgG montre qu'elles reconnaissent spécifiquement la BSA [18].

Cette même équipe a décrit un cas de GEM secondaire à un mécanisme d'allo-immunisation chez un enfant de 5 ans porteur d'une mucopolysaccharidose de type VI due à un déficit en aryl sulfatase B (ASB). Le traitement par la protéine recombinante déficiente a induit 16 mois après la survenue une GEM. Le double marquage en immunofluorescence a révélé que les dépôts contenaient la protéine ASB recombinante qui co-localise avec les dépôts d'IgG. L'éluion de ces IgG a montré qu'elles étaient dirigées contre la protéine ASB. L'arrêt du traitement a induit la rémission du syndrome néphrotique. Ces cas illustrent comment un antigène exogène peut induire une GEM secondaire à un mécanisme d'allo-immunisation [19].

D'autres antigènes cationiques ont été décrits comme pouvant être des antigènes plantés dans la membrane basale glomérulaire comme l'antigène « e » du virus l'hépatite B avec une fixation secondaire des anticorps in situ d'antigènes non « natifs » [20].

De nombreux cas cliniques de traitement d'une tumeur avec résolution d'un syndrome néphrotique lié à une GEM ont été décrits. Costanza et al. ont décrit des dépôts d'antigènes tumoraux type ACE (Antigène Carcino-Embryonnaire) dans des biopsies rénales de patients porteurs d'une GEM associée à des cancers colorectaux [21].

Ces formes secondaires nécessitent un traitement spécifique sans forcément recourir à un traitement immunosuppresseur.

La comparaison des formes idiopathiques PLA2R- et PLA2R+ nous montre que ces formes sont strictement comparables dans leur présentation clinique ainsi que dans leur évolution. Ce résultat suggère que ces formes ont probablement des mécanismes similaires avec la formation de complexes immuns in situ dirigés contre un antigène podocytaire. Ce résultat nous incite à rechercher dans ce groupe un nouvel antigène podocytaire. C'est ce que nous ferons dans la suite de ce travail clinique, rechercher une immunisation contre un antigène issu d'un extrait glomérulaire.

Enfin une troisième entité semble émerger, qui fait le lien entre les formes liées à un antigène podocytaire et les formes secondaires, ce sont les formes liées à THSD7A. Hoxha et al. ont bien démontré le lien entre Ac anti-THSD7A et cancer à travers le cas d'une patiente de 40 ans qui présente de façon concomitante une GEM THSD7A+ et un adénocarcinome de la vessie. Le marquage de THSD7A est positif en immunohistochimie sur la tumeur primitive ainsi que ses métastases, de plus l'ARNm de THSD7A est détecté sur le tissu vésical tumoral et absent du tissu vésical sain. La patiente est rentrée en rémission de son syndrome

néphrotique avec disparition des Ac anti-THSD7A après chimiothérapie[22]. La même équipe a rapporté une forte association entre GEM THSD7A+ et cancer avec 8 cas de cancers sur une série de 36 GEM THSD7A+[23]. Ces nouvelles données illustrent la difficulté de classer les GEM en formes primaires associées aux Ac anti-PLA2R1 et anti-THSD7A et formes secondaires non liées à ces anticorps. Dans notre série 3 GEM THSD7A+ sur 5 sont associées à des cancers ou à une infection chronique active. Le dépistage a permis de retrouver 7 cancers asymptomatiques. Bjørneklett nous montre l'importance d'une surveillance active des années après le diagnostic.

Les formes idiopathiques de notre série PLA2R- ou PLA2R+ ont un taux de rémission de 58% avec un recours au rituximab autour de 70%. Bien que cette molécule n'ait pas encore l'AMM dans cette indication ses résultats sont intéressants. L'équipe du Pr Ronco a démontré à travers l'étude GEMRITUX un bénéfice à long terme de cette molécule [24]. Notre équipe a démontré qu'en traitant préférentiellement les patients PLA2R1+ immunisés contre plusieurs domaines de PLA2R (définissant un mécanisme de « Spreading » moléculaire des épitopes) avec de plus fortes doses, on pouvait obtenir une réponse plus précoce et plus complète [25].

Une méta-analyse [26] regroupant uniquement plusieurs essais randomisés IS (sans le rituximab) versus traitement conservateur identifiait un bénéfice sur la fonction rénale uniquement avec le protocole PONTICELLI [27] (alternance agents alkylants, corticothérapie) avec un recul de 10 ans [28] sans différence significative entre le cyclophosphamide et le chlorambucil [27]. Toutefois, il existe une préférence pour le cyclophosphamide d'une part devant un meilleur recul, puisque Jha confirme ces résultats [29]; et d'autre part, probablement devant sa meilleure tolérance [27].

En 2017, une étude bicentrique rétrospective [30] comparant le cyclophosphamide + corticoïdes versus rituximab retrouvait après un suivi médian de 40 mois :

- un taux d'effets indésirables sévères 3 à 4 fois plus rare sous RTX.
- un taux équivalent de rémission complète (40,3% groupe RTX contre 41,5% sous CYC)
- mais significativement moins de rémission tout stade confondu dans le groupe RTX (70,6 % contre 94,8%) du fait d'une différence d'efficacité dans le sous-groupe rémission partielle (données non communiquées).

Parmi nos GEM PLA2R- idiopathiques, 5 furent traitées par rituximab avec pour la majorité une importante chute de protéinurie dans les 6 mois suivants, mettant en relief l'hypothèse auto-immune. La seconde hypothèse serait un possible effet anti-proténurique non immunologique du RTX au niveau podocytaire. Par sa liaison à la protéine SMPDL-3b, le RTX prévient la diminution d'expression de cette protéine sur la membrane podocytaire, limitant ainsi les altérations du cytosquelette et l'apoptose podocytaire [31][32].

Notre travail présente de nombreuses limites. Tout d'abord il s'agit d'une étude rétrospective. Nous n'avons pu enquêter avant 2011 puisque la recherche de PLA2R (puis rétrospectivement de THSD7A) n'a débuté qu'à cette période.

Afin de répondre à notre objectif secondaire, nous avons dû procéder à une étude cas-témoin. Cette méthodologie expose à plusieurs écueils : calcul de facteur de risque impossible, biais de sélection des témoins, perdus de vue. Mais cette méthode est appropriée aux maladies rares et pour des études de faibles moyens.

L'effectif limité s'explique par la faible incidence des GEM, comprise entre 4 et 13 cas par million d'habitants, d'où la nécessité de recourir à une étude multicentrique, qui présente l'avantages de s'affranchir des biais de recrutement et de l'effet-centre.

L'identification de facteur pronostic péjoratif n'est actuellement pas suffisamment forte pour élaborer clairement une escalade thérapeutique par rituximab puis par protocole Ponticelli. Il manque des essais randomisés comparatifs pour chaque étiologie de GEM auto-immune. Mais l'incidence trop faible de cette maladie rend ces études extrêmement difficiles.

Au total, nous avons suivi une série multicentrique rétrospective de GEM PLA2R1-. Leur évolution globalement favorable et de sévérité comparable avec les GEM PLA2R+, nous fait penser qu'elles sont de meilleurs pronostic puisqu'elles recevaient significativement moins d'immunosuppresseurs et présentaient significativement plus de rémissions spontanées. Ce résultat n'est pas retrouvé dans l'analyse en sous-groupe des GEM PLA2R- idiopathique qui sont comparables aux GEM PLA2R+. D'autres études sont nécessaires, pour améliorer nos connaissances dans la physiopathologie de ce groupe hétérogène de GEM PLA2R1 – afin de proposer à nos patients un traitement adapté à chacun.

BIBLIOGRAPHIES

- [1] L.-H. Noël, *Atlas de pathologie rénale*. Médecine Sciences Publications, 2008.
- [2] J. Churg et J. L. Duffy, « Classification of glomerulonephritis based on morphology », *Perspect. Nephrol. Hypertens.*, vol. 1 Pt 1, p. 43-61, 1973.
- [3] H. Ohtani *et al.*, « Distribution of glomerular IgG subclass deposits in malignancy-associated membranous nephropathy », *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.*, vol. 19, n° 3, p. 574-579, mars 2004.
- [4] Z. Qu *et al.*, « Absence of glomerular IgG4 deposition in patients with membranous nephropathy may indicate malignancy », *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.*, vol. 27, n° 5, p. 1931-1937, mai 2012.
- [5] K. Hihara *et al.*, « Anti-Phospholipase A2 Receptor (PLA2R) Antibody and Glomerular PLA2R Expression in Japanese Patients with Membranous Nephropathy », *PloS One*, vol. 11, n° 6, p. e0158154, 2016.
- [6] C. Lefaucheur *et al.*, « Membranous nephropathy and cancer: Epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association », *Kidney Int.*, vol. 70, n° 8, p. 1510-1517, oct. 2006.
- [7] B. Alnasrallah, J. F. Collins, et L. J. Zwi, « Malignancy in Membranous Nephropathy: Evaluation of Incidence », *Int. J. Nephrol.*, vol. 2017, 2017.
- [8] J. Bacchetta, L. Juillard, P. Cochat, et J.-P. Droz, « Paraneoplastic glomerular diseases and malignancies », *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, vol. 70, n° 1, p. 39-58, avr. 2009.
- [9] R. Bjørneklett *et al.*, « Long-term risk of cancer in membranous nephropathy patients », *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.*, vol. 50, n° 3, p. 396-403, sept. 2007.
- [10] A. Schieppati *et al.*, « Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy », *N. Engl. J. Med.*, vol. 329, n° 2, p. 85-89, juill. 1993.
- [11] N. M. Tomas *et al.*, « Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy », *N. Engl. J. Med.*, vol. 371, n° 24, p. 2277-2287, déc. 2014.
- [12] N. M. Tomas *et al.*, « Autoantibodies against thrombospondin type 1 domain-containing 7A induce membranous nephropathy », *J. Clin. Invest.*, vol. 126, n° 7, p. 2519-2532, juill. 2016.
- [13] L. H. J. Beck *et al.*, « M-Type Phospholipase A2 Receptor as Target Antigen in Idiopathic Membranous Nephropathy », *N. Engl. J. Med.*, vol. 361, n° 1, p. 11-21, juill. 2009.
- [14] H. Dai, H. Zhang, et Y. He, « Diagnostic accuracy of PLA2R autoantibodies and glomerular staining for the differentiation of idiopathic and secondary membranous nephropathy: an updated meta-analysis », *Sci. Rep.*, vol. 5, mars 2015.
- [15] A. S. De Vriese, R. J. Glassock, K. A. Nath, S. Sethi, et F. C. Fervenza, « A Proposal for a Serology-Based Approach to Membranous Nephropathy », *J. Am. Soc. Nephrol. JASN*, vol. 28, n° 2, p. 421-430, févr. 2017.
- [16] E. Hoxha *et al.*, « Spontaneous remission of proteinuria is a frequent event in phospholipase A2 receptor antibody negative patients with membranous nephropathy », *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.*, vol. 30, n° 11, p. 1862-1869, nov. 2015.
- [17] N.-X. Xu, « Renal Phospholipase A2 Receptor and the Clinical Features of Idiopathic Membranous Nephropathy », *Chin. Med. J. (Engl.)*, vol. 130, n° 8, p. 892-898, avr. 2017.
- [18] H. Debiec et P. Ronco, « PLA2R Autoantibodies and PLA2R Glomerular Deposits in

- Membranous Nephropathy », *N. Engl. J. Med.*, vol. 364, n° 7, p. 689-690, févr. 2011.
- [19] « Allo-immune membranous nephropathy and recombinant aryl sulfatase replacement therapy: a need for tolerance induction therapy. - PubMed - NCBI ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=debiec+JASN+2014>. [Consulté le: 12-oct-2017].
- [20] L. H. Beck, « Membranous nephropathy and malignancy », *Semin. Nephrol.*, vol. 30, n° 6, p. 635-644, nov. 2010.
- [21] « Carcinoembryonic antigen-antibody complexes in a patient with colonic carcinoma and nephrotic syndrome. - PubMed - NCBI ». [En ligne]. Disponible sur: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=\(Constanza+NEJM+1973\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=(Constanza+NEJM+1973)). [Consulté le: 12-oct-2017].
- [22] E. Hoxha *et al.*, « A Mechanism for Cancer-Associated Membranous Nephropathy », *N. Engl. J. Med.*, vol. 374, n° 20, p. 1995-1996, mai 2016.
- [23] E. Hoxha *et al.*, « An Indirect Immunofluorescence Method Facilitates Detection of Thrombospondin Type 1 Domain-Containing 7A-Specific Antibodies in Membranous Nephropathy », *J. Am. Soc. Nephrol. JASN*, vol. 28, n° 2, p. 520-531, févr. 2017.
- [24] « Rituximab for Severe Membranous Nephropathy: A 6-Month Trial with Extended Follow-Up. - PubMed - NCBI ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dahan+JASN+2017>. [Consulté le: 12-oct-2017].
- [25] [En ligne]. Disponible sur: <https://sci-hub.cc/10.1016/j.critrevonc.2008.08.003>. [Consulté le: 21-sept-2017].
- [26] Y. Chen *et al.*, « Immunosuppression for Membranous Nephropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of 36 Clinical Trials », *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 8, n° 5, p. 787-796, juill. 2013.
- [27] C. Ponticelli *et al.*, « A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. », *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 9, n° 3, p. 444-450, janv. 1998.
- [28] C. Ponticelli *et al.*, « A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy », *Kidney Int.*, vol. 48, n° 5, p. 1600-1604, nov. 1995.
- [29] V. Jha *et al.*, « A Randomized, Controlled Trial of Steroids and Cyclophosphamide in Adults with Nephrotic Syndrome Caused by Idiopathic Membranous Nephropathy », *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 18, n° 6, p. 1899-1904, janv. 2007.
- [30] J. A. J. G. van den Brand *et al.*, « Safety of Rituximab Compared with Steroids and Cyclophosphamide for Idiopathic Membranous Nephropathy », *J. Am. Soc. Nephrol.*, p. ASN.2016091022, mai 2017.
- [31] M. Tasaki, A. Shimizu, I. Hanekamp, R. Torabi, V. Villani, et K. Yamada, « Rituximab treatment prevents the early development of proteinuria following pig-to-baboon xeno-kidney transplantation », *J. Am. Soc. Nephrol. JASN*, vol. 25, n° 4, p. 737-744, avr. 2014.
- [32] A. Fornoni *et al.*, « Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis », *Sci. Transl. Med.*, vol. 3, n° 85, p. 85ra46, juin 2011.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me sont demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leur famille dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

RESUME

Introduction : Les glomérulonéphrites extra-membraneuses (GEM) représentent la première cause de syndrome néphrotique chez l'adulte. Depuis la découverte des GEM PLA2R1+, peu d'études ont décrit les caractéristiques des GEM PLA2R1-. Actuellement, il n'existe aucune recommandation distincte de leur prise en charge, faute de données dans ce sous-groupe.

Patients & méthodes : Nous avons observé de manière rétrospective une série multicentrique de GEM PLA2R1 négatives sur un suivi de 3 ans. L'objectif principal était la description clinique et biologique des paramètres suivants : âge, sexe, antécédents de cancer, thyroïdites, créatininémie, protéinurie, albuminémie, hématurie, anticorps anti-THSD7A ainsi que leur prise en charge étiologique et thérapeutique. L'objectif secondaire était de comparer les traitements et la rémission de notre série avec une cohorte de GEM PLA2R+ appariée.

Résultats : Entre 2011 et 2016, nous avons suivi 29 GEM PLA2R1 négatives sur un suivi médian de 24 mois. L'âge moyen était de 55,3 ans. La créatinine et la protéinurie initiales moyennes étaient respectivement de 85,5 $\mu\text{mol/l}$ (90-116) et de 4,95 g/g (3,16-7,27). Le bilan étiologique a permis d'identifier 5 GEM THSD7A, 17 GEM idiopathiques et de diagnostiquer 4 cancers asymptomatiques. La présence d'hématurie était statistiquement associée à la rémission.

On retrouvait parmi les GEM PLA2R- significativement moins d'usage d'immunosuppresseurs (44% vs 82% $p=0,0052$) et plus de rémission spontanée (56% vs 20% $p=0,0424$). Il n'y avait pas de différence significative de la créatinine et de la protéinurie en fin de suivi. Enfin les GEM idiopathiques PLA2R- et PLA2R+ avaient une présentation clinique et une évolution comparable.

Conclusion : Les GEM PLA2R1- ont une fonction rénale stable au cours du temps. Le bilan étiologique a permis d'identifier 4 cancers. Leur sévérité semble inférieure aux GEM PLA2R1 justifiant un recours moins important aux immunosuppresseurs.