Étude rétrospective de la cohorte niçoise de glomérulonéphrite extra-membraneuse : population, traitements, facteurs pronostiques et évolution

Gabriel Gruget

▶ **To cite this version:**

Gabriel Gruget. Étude rétrospective de la cohorte niçoise de glomérulonéphrite extra-membraneuse : population, traitements, facteurs pronostiques et évolution. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02945360

HAL Id: dumas-02945360

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02945360

Submitted on 22 Sep 2020

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 MEDECINE

Année 2017-2018

THESE D'EXERCICE DE MEDECINE

Pour l'obtention du diplôme d'état de Docteur en Médecine

Étude rétrospective de la cohorte Niçoise de Glomérulonéphrite extra-membraneuse : population, traitements, facteurs pronostiques et évolution

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine de Nice

Le 26 septembre 2018

Par

Gabriel GRUGET

Né le 08 mars 1990 à Paris

Spécialité Néphrologie

Composition du Jury :

Monsieur le Professeur Vincent ESNAULT	Président du Jury
Madame le Docteur Ghislaine BERNARD	Assesseur
Madame le Docteur Florence CHALMIN	Assesseur
Madame le Docteur Aimele MEFTAH	Assesseur
Madame le Docteur Barbara SEITZ POLSKI	Directrice de thèse
Monsieur le Docteur Thierry WINE	Assesseur

UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Université Nice Sophia Antipolis
Faculté de Médecine

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

Doyen	**M. BAQUÉ Patrick**
Vice-Doyen	M. BOILEAU Pascal
Assesseurs	M. ESNAULT Vincent M DELLAMONICA Jean Mme BREUIL Véronique M. MARTY Pierre
Conservateur de la bibliothèque	Mme AMSELLE Danièle
Directrice administrative des services	Mme CALLEA Isabelle
Doyens Honoraires	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

UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Université Nice Sophia Antipolis
Faculté de Médecine

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

UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Université Nice Sophia Antipolis
Faculté de Médecine

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 (54.05)
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-Vénéréologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Geogres	Physiologie- médecine vasculaire
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	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	Hépato Gastro-entérologie (52.01)

UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Université Nice Sophia Antipolis
Faculté de Médecine

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 (46.01)
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)

UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Université Nice Sophia Antipolis
Faculté de Médecine

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	Ophtalmologie (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-Vénéréologie (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)

UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Université Nice Sophia Antipolis
Faculté de Médecine

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 Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDENBOS 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	Bactérilogie-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)

UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Université Nice Sophia Antipolis
Faculté de Médecine

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

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M.	DURAND Matthieu	Urologie (52.04)
M.	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 Manuella	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

REMERCIEMENTS :

Je remercie sincèrement les membres du jury :

Monsieur le Professeur Vincent ESNAULT, merci pour votre enseignement aussi bien sur le plan médical qu'humain et merci pour votre accompagnement bienveillant tout au long de mon cursus. J'ai énormément appris à votre contact.

Madame le Docteur Ghislaine BERNARD, merci pour votre accueil dans votre service et merci d'avoir accepté de partager ce moment unique qu'est la thèse avec moi.

Madame le Docteur Florence CHALMIN, je suis vraiment très heureux d'avoir partagé tout un semestre avec toi et d'avoir appris à te connaître. Tu m'as énormément fait progresser en dialyse, tu es formidable.

Madame le Docteur Aimele MEFTAH, on se connaît depuis le tout début de mon internat et j'ai rapidement appris que ton armure apparente cache ta profonde gentillesse. Ça a été un vrai plaisir de passer toutes ces années avec toi.

Madame le Docteur Barbara SEITZ POLSKI, merci pour ton aide pour mes différents travaux de fin d'internat et surtout un grand merci pour ton sourire et ta gentillesse.

Monsieur le Docteur Thierry WINE, tu as été mon co-interne, mon senior et mon colloc. Tu es vite devenu un très bon ami. Merci pour toutes les soirées à la maison et pour la super ambiance dans le service. L'aventure continue pour nous.

Je tiens à remercier toutes les équipes du CHU de Nice :

Un grand merci à toutes les infirmières et infirmiers, les AS et les ASH de Néphro, transplantation et dialyse, ça a toujours été un vrai plaisir de bosser avec vous.
Mention spéciale pour toute l'équipe de STC Néphro avec qui j'ai passé beaucoup de temps, on s'est bien régalé.

Le Docteur Alex VIDO : merci pour le semestre qu'on a passé en dialyse, tu m'as mis à l'aise et laissé de l'autonomie, j'ai passé un super semestre avec toi.

Le Docteur Thomas GHAFARI : on s'est tout de suite très bien entendu, merci pour ta gentillesse et pour m'avoir appris à piquer les fistules comme personne. J'espère que tu m'inviteras chez toi quand tu prendras ta retraite sur les côtes paradisiaques dont tu m'as parlé.

Le Docteur Ahmed JERIBI : merci de m'avoir fait découvrir la transplantation avec le sourire et la bonne humeur.

Le Docteur Joel ROSENBERG : Dr Jo Lopez, ça a été un plaisir de servir à tes côtés cabron.

Le Docteur Sonia BOYER, je ne suis pas près d'oublier l'incroyable semestre de réa qu'on a passé ensemble.

Le Docteur Rémi PLATTIER, mon maître à penser de la réanimation, chasseur expérimenté, tu as su me transmettre ton savoir.

Le Docteur Marine ANDREANI, ta rigueur et ta soif d'apprendre m'ont toujours inspiré. Merci pour tout ce que tu m'as appris. Je dois quand même le dire, ce que j'aime le plus chez toi c'est quand le démon prend possession de ton corps quand tu joues à fifa.

Audrey, toujours de bonne humeur quelle que soit l'embrouille dans laquelle tu te trouves, tu fais délirer.

Tristan, le prince de la golden, co-interne et bro depuis J1, on a traversé toutes les galères de l'internat ensemble avec un gros sourire, en rigolant et la chance nous a toujours suivis. En somme, des conditions plutôt agréables.

Hajar, Thibault, Claire, Marion et Jimmy : merci pour la super ambiance dans le service, j'ai passé des moments incroyables avec vous à l'hôpital et en dehors.

Sam, mon premier co-interne, on a vraiment passé des moments fous ensemble, on s'est suivi depuis J0 jusqu'à ton diplôme d'urgentiste et ton mariage. Bro à l'hôpital et en dehors.

Ben, grosse complicité immédiate, les choses sérieuses vont bientôt commencer.

Un très grand merci à toute ma famille :

Mamiline, un énorme merci pour m'avoir aidé depuis le tout début de mes études médicales et d'être venue me voir régulièrement. Tu m'as suivi dans les plus grosses galères de ma vie en métropole. Sans toi, l'aventure aurait été encore plus compliquée.

Mana et Grand père, merci de m'avoir toujours encouragé et soutenu quand le travail était difficile et merci pour votre générosité. Le temps est passé vite entre mes premiers pas en Touraine et ma thèse de médecine.

Maman et Papa, un grand merci de m'avoir transmis des valeurs qui m'ont permis de réussir un des premiers grand challenge de ma vie, devenir Docteur en médecine. Merci de m'avoir soutenu sans interruption et merci pour tous les sacrifices que vous avez faits pour moi. Évidemment, Papa, c'est vraiment un énorme plaisir de te voir assister à ma thèse avec toute la famille aujourd'hui.

Alex, je crois qu'on peut dire qu'on a été assez solide jusque-là, et ce n'est que le début. Merci d'être toujours disponible quand il faut, de me faire rire et me soutenir depuis maintenant plus de 23 ans. Encore quelques kilos à prendre pour être au niveau. En tout cas je nous souhaite de faire beaucoup d'heureux très bientôt.

Céline, ma princesse, en plus d'être intelligente et magnifique tu as réussi à me soutenir, me supporter et me suivre dans tous mes délires et mes projets. Merci encore !
Direction la vie de rêve.

Marysa et JB, merci d'avoir été de vrais parents adoptifs niçois. Merci Marysa d'avoir toujours été là pour m'aider à finir mes bouteilles de punch coco. Mention spéciale pour le craquant au chocolat de JB qui mérite sa place ici !

Alexia et Paul-Antoine, que des bons moments passés avec vous, vivement qu'on parte à l'autre bout du monde ensemble.

La famille Meyer, merci à tous les cinq pour toutes les soirées passées ensemble. Kiko, encore bravo pour ta réussite et pour ta détermination.

Nani et Gaetan, merci pour votre gentillesse et votre accueil.

Tonio, Peters et Cliff, wow on a passé un externat vraiment fou, je suis très heureux de ne pas vous avoir perdus de vue malgré la distance. Tonio j'espère que tu vas maintenir la réunion annuelle à la villa, Peters j'espère que tu auras fini tes études avant 35 ans et Cliff j'espère te voir pas loin de chez moi pour tous les projets qu'on doit monter !

Et pour finir, un très grand merci à toutes et tous mes ami(e)s de la Réunion, c'est complètement dingue qu'on soit resté si proche malgré le temps et la distance. Je pense à Flo, Vincent, Julien, Ben, Latchou, Skwiz, Alex, Clément (Quintard le magnifique), Marko, Lisa, Sev, Jade, Sandra, Olivia, Myriam.

Mwano, connu également sous le nom de Niagara, merci de venir de si loin et merci d'être encore là après toutes ces années. 20 ans au moins.

Xavier, un immense merci d'avoir fait plus de 10 000km pour venir partager ce moment avec moi. Incroyable !

TABLES DES MATIERES :

LISTE DES ABREVIATIONS ET GLOSSAIRE 15
INTRODUCTION 16
MATÉRIEL ET METHODES 19
PATIENTS ET DONNEES CLINICO-BIOLOGIQUES RECUEILLIES 19
CRITERES DE JUGEMENT : 19
OBJECTIFS : 20
DOSAGE DES ANTICORPS : 21
CARACTERISATION DES EPITOPES DE PLA2R1 : 21
RÉSULTATS 22
DESCRIPTION DE LA COHORTE – PRESENTATION CLINIQUE INITIALE : 22
EVOLUTION 23
Traitement par Rituximab sur reins natifs 23
Traitement autre que Rituximab sur reins natifs 23
GEM sur Greffon rénal 24
Comparaison des patients traités par Rituximab ou non sur reins natifs 24
FACTEURS ASSOCIES A LA REMISSION ET FACTEURS PRONOSTIQUES 24
FACTEURS ASSOCIES AUX RECHUTES A M18 POST RITUXIMAB : 26
DISCUSSION 27
RESULTATS PRINCIPAUX, VALIDITE EXTERNE ET DISCUSSION 27
VALIDITE INTERNE ET POINTS FORTS DU TRAVAIL 28
CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES DE TRAVAIL 29
TABLEAUX ET FIGURES 30
REFERENCES 40
RÉSUMÉ 42
LE SERMENT D'HIPPOCRATE 43

Étude rétrospective de la cohorte Niçoise de Glomérulonéphrite extra-membraneuse : population, traitements, facteurs pronostiques et évolution

LISTE DES ABREVIATIONS ET GLOSSAIRE :

Ac : Anticorps
ARA II : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2
DN : Double négatif
EPITOPE : partie d'une molécule antigénique reconnue par la partie variable d'un anticorps.
EPITOPE IMMUNODOMINANT : épitope contre lequel est dirigé la majorité de la réponse anticorps.
EPITOPE SPREADING : Le processus d'épitope spreading est caractérisé par la diffusion de la réponse immune à des épitopes « secondaires » soit sur la même molécule antigénique soit sur des molécules différentes. Ce phénomène peut expliquer le déclenchement de la réponse auto-immune par des antigènes exogènes, par exemple microbiens.
GEM : Glomérulonéphrite extra-membraneuse
IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IS : Immunosuppresseur
IV : Intraveineux
LED : Lupus érythémateux disséminé
PLA2R1 : Récepteur de type M de la phospholipase A2
PBR : Ponction biopsie rénale
RC : Rémission complète
RP : Rémission partielle
SN : Syndrome néphrotique

INTRODUCTION :

La glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM) est une maladie auto-immune rare décrite pour la première fois en 1929 chez l'homme, à partir de l'analyse histologique sur autopsie du rein d'un patient atteint d'un syndrome néphrotique.
La GEM est une maladie immunologique caractérisée par l'accumulation de dépôts immuns sur le versant externe de la membrane basale glomérulaire (MBG). La formation de ces dépôts et l'activation du complément sont responsables d'une augmentation de la perméabilité capillaire à l'origine d'une protéinurie souvent massive. Cela se traduit biologiquement par un syndrome néphrotique et cliniquement par un tableau d'anasarque chez certains patients.

La GEM touche 1,3 cas pour 100000 habitants[1], préférentiellement l'homme après 60 ans et elle représente la première cause de syndrome néphrotique de l'adulte[2] .
Le diagnostic de GEM repose sur l'analyse anatomopathologique d'une ponction biopsie rénale. On définit quatre stades en fonction des dépôts observés sur la membrane base glomérulaire[3]. En immunofluorescence on retrouve des dépôts granulaires d'IgG (préférentiellement des IgG4) et de C3 le long de la membrane basale glomérulaire.
La classification actuelle sépare les GEM en deux groupes. Les GEM dites idiopathiques représentent environ 80% des cas. Dans cette situation on ne peut pas rattacher la GEM à une autre pathologie à l'issue d'un bilan exhaustif. Les 20% restant sont des GEM dites secondaires, associées à des pathologies infectieuses, tumorales, auto-immunes ou médicamenteuses.
Dans un tiers des cas, les patients rentrent en rémission spontanément sans recours à un traitement immunosuppresseur, un tiers conserve un syndrome néphrotique et un tiers évolue vers la maladie rénale terminale après 10 ans d'évolution [4 5 6] .

L'histoire de cette maladie s'est enrichie au fil des années par l'identification des cibles antigéniques reconnues par les IgG déposées le long de la membrane basale glomérulaire.
Le modèle de néphrite de Heymann en 1959 a permis de comprendre le principal mécanisme de formation des complexes immuns in situ[7]. L'identification de la mégaline comme cible antigénique, et son clonage ne sont réalisés qu'en 1994[8]. Cette protéine est absente du glomérule humain. Son identification chez le rat ne permet pas d'améliorer le diagnostic chez l'homme mais apporte alors une meilleure compréhension dans les mécanismes de formation des complexes immuns.

C'est en 2002 que le premier antigène podocytaire humain est identifié avec l'endopeptidase neutre impliquée dans une population rare de patients atteints de GEM néonatale[9]. En 2009 le récepteur de type M de la phospholipase A2 (PLA2R1) est identifié comme le premier antigène humain associé aux GEM dites idiopathiques[10]. Il s'agit d'une protéine podocytaire de 185kDa composée de dix domaines extracellulaires (CysR en N-terminal, fibronectine II et huit domaines CTLD de 1 à 8). Les anticorps (Ac) anti PLA2R1 sont impliqués dans 70% des GEM primaires. Le caractère néphritogène de ces anticorps n'est pas encore démontré avec certitude même s'il est fortement suspecté. En effet, le taux de ces anticorps est bien corrélé à l'activité de la maladie[11] [12] et leur présence en post greffe rénale est corrélé à la récidive sur greffon[13] [14] [15]. Le titre d'Ac semble également avoir une valeur pronostique : un titre élevé est associé à un taux inférieur de rémission spontané[16]. En 2014, notre équipe identifie un autre antigène humain, la thrombosbondine 1 – domaine 7A (THSD7A), mis en évidence dans[17] 3 à 5% des cas de GEM idiopathique[18] et semble être associé aux GEM secondaires à des cancers[17]. La pathogénicité des Ac anti THSD7A a été démontrée contrairement aux Ac anti PLA2R1[19] par l'injection d'Ac anti-THSD7A humains au rat reproduisant un modèle de GEM.

Les 25 à 27% des patients ayant une GEM idiopathique sans Ac anti PLA2R1 ou THSD7A sont dits « double négatif ».

La compréhension de la physiopathologie de la GEM, en particulier liée à PLA2R1 s'accélère encore en 2015 avec la découverte d'un épitope immunodominant dans la région N-terminale de PLA2R1, en majorité dans le domaine CysR[20] [21].

Notre équipe a montré que certains patients ont des Ac reconnaissant des épitopes dans les domaines CTLD1 et 7. L'autre résultat de ces travaux est la notion de diffusion ou spreading qui est directement liée à la sévérité et au pronostic de la maladie. En effet, les patients ayant des Ac reconnaissant exclusivement le domaine CysR ont une maladie moins sévère et une meilleure évolution. Au contraire, la reconnaissance des domaines CTLD1 (CysRCTLD1) et 7 (CysRCTLD1CTLD7) est associée à une maladie active et est un facteur indépendant de mauvais pronostic rénal. Au cours du temps la réponse immune peut se propager de CysR vers CysRCTLD1 et CTLD7 parallèlement à l'aggravation de la maladie. A l'inverse le passage de CysRCTLD1CTLD7 vers CysR est possible et associé à une évolution favorable[22].

Ces nouvelles données encouragent les néphrologues à se diriger vers une médecine personnalisée adaptée au profil immunologique des patients[23]. Ce changement des pratiques contraste avec les recommandations KDIGO datant de 2012 [24] : absence de traitement immunosuppresseur au diagnostic de la maladie sauf si complications menaçantes. Une période d'observation de six mois sous traitement symptomatique est recommandée. A l'issue de cette période : si la protéinurie est supérieure à 4g/24h ou si la

créatininémie a augmenté de plus de 30% par rapport à la base ou si une complication majeure du syndrome néphrotique est survenue, alors un traitement immunosuppresseur est indiqué. Ce délai peut être délétère dans certaines formes sévères et l'identification de facteurs de mauvais pronostic au moment du diagnostic est un élément important de la prise en charge de ces patients. Les KDIGO proposent soit l'association corticoide/agent alkylant soit le recours aux anticalcineurines.

Aujourd'hui, le Rituximab, un anticorps monoclonal chimérique constitué d'une région constante humaine IgG1 et d'une région variable murine monoclonale anti CD20 humain[25] est largement utilisé dans le traitement de la GEM.

Le Rituximab exerce une toxicité sur les lymphocytes B par trois mécanismes : le déclenchement de l'apoptose par action directe[26], une cytotoxicité médiée par le complément[27] et une cytotoxicité médiée par les cellules NK[28].
Le Rituximab est utilisé depuis dix ans dans le traitement de la GEM[29] [30]. Bien qu'il n'y ait pas de consensus sur les posologies et schémas d'administration, le Rituximab a montré son efficacité sur la rémission immunologique et clinique[31] [32] avec un profil de tolérance supérieur au cyclophosphamide[33].

Le but de notre travail rétrospectif portant sur la cohorte de GEM niçoise est de :

- Déterminer les caractéristiques des patients porteurs de GEM sur le plan général et immunologique.
- Évaluer nos pratiques et leur impact : traitements administrés, timing, posologie et pourcentage de rémission.
- Rechercher des facteurs pronostiques de rémission.

MATÉRIEL ET METHODES :

PATIENTS ET DONNEES CLINICO-BIOLOGIQUES RECUEILLIES

Soixante-treize patients avec une GEM ont été diagnostiqués dans le service de néphrologie du CHU de Nice entre juin 2004 et janvier 2018.
Pour la majorité des patients le diagnostic a été établi par ponction biopsie rénale (PBR). Plus récemment et pour une minorité le diagnostic a été porté sur l'association d'un syndrome néphrotique et la positivité des Ac anti PLA2R1 qui a montré une spécificité proche de 100%.
Nous avons recueilli les données de façon rétrospective à l'aide du logiciel Clinicom et des dossiers patients.
Nous avons relevé : les identités des patients ainsi que leur date de naissance, la date et le lieu de la PBR. Le statut greffé ou reins natifs. La créatininémie, la protéinurie, l'albuminurie, le taux d'Ac anti PLA2R1 et l'albuminémie au moment de la PBR. La présence d'une hépatite B ou C, du VIH, d'un lupus, d'un cancer ou d'une autre pathologie auto-immune ou hématologique. Nous avons également relevé la nature du traitement symptomatique dont les patients ont bénéficié : IEC, ARA II ou diurétique. Créatininurie, albuminémie, protéinurie, albuminurie et taux d'Ac anti PLA2R ont été relevés à M3 et M6 post PBR.
Ensuite nous avons recueilli l'éventuel traitement immunosuppresseur reçu et la date d'administration. A cette date nous avons noté : créatininurie, albuminémie, protéinurie, albuminurie, taux d'Ac anti PLA2R.. Enfin nous avons réalisé un suivi de ces cinq paramètres à M3, M6, M12 et M18 post traitement immunosuppresseur. La Rituximabémie à M3 et la présence d'Ac anti Rituximab ont également été recherchées. Ceci nous a permis de classer les patients en échec, rémission partielle ou rémission totale à M6, M12 et M18 selon les critères KDIGO.

CRITERES DE JUGEMENT :
Suivant les recommandations KDIGO 2012 :

L'échec est défini comme : Protéinurie ≥3.5 g/24 h ou <50% décroissance de la protéinurie par rapport à la base ou décroissance du DFG estimé ≥15%.

La rémission partielle comme : au moins 50% de réduction de la protéinurie par rapport à la base et protéinurie comprise entre 0,3g / 24h et 3,5 g/24h, une amélioration de l'albuminémie et une fonction rénale stable.

La rémission complète comme : Protéinurie <0,3 g/24h, une albuminémie normale et une fonction rénale stable.

La GEM est définie comme primaire quand elle est dite idiopathique c'est-à-dire qu'aucune cause n'a pu être mise en évidence malgré un bilan exhaustif, par opposition à la GEM secondaire définie par la présence d'une néoplasie (recherchée par TDM TAP, bilan endoscopique et mammographie), d'une hépatite B ou C (active ou ancienne), VIH, lupus (présence d'Ac anti nucléaires et d'Ac anti DNA natifs) ou autre pathologie dysimmunitaire.

Une cure de Rituximab est définie dans notre étude pour une administration IV de Rituximab 1g à deux reprises à 15 jours d'intervalle.

CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION :

Les patients inclus avaient 18 ans et plus avec un diagnostic de GEM primaire ou secondaire.

Les patients ayant des données biologiques manquantes >50% ou avec un suivi inférieur à 12 mois ont été exclus. Au total neuf patients ont été exclus : cinq pour une durée de suivi trop courte et quatre perdus de vue.

OBJECTIFS :

Le but de cette étude est de décrire la cohorte niçoise de GEM, en particulier son profil immunologique, les différents traitements reçus et de s'intéresser aux thromboses et à leur facteurs de risque. Nous avons étudié l'évolution de cette cohorte en fonction du traitement administré afin de déterminer des taux de rémission et d'échec et d'établir des facteurs pronostiques. Et enfin nous avons étudié l'impact de la Rituximabémie et de la présence d'Ac anti Rituximab sur l'évolution de la maladie.

ANALYSE STATISTIQUE :

Les données continues avec une distribution non gaussienne sont résumées en médianes et les groupes comparés avec un test Mann–Whitney. Les données continues avec une distribution gaussienne sont résumées en moyennes et les groupes comparés avec un t-test. Les données catégoriques sont exprimées en pourcentage et comparées avec un test de fischer ou de Chi-2. Les survies sont décrites avec des courbes de Kaplan-Meier et comparées par un test de Log-rank (Mantel-Cox).

Les p value inférieurs à 0,05 sont considérés comme significatifs. Les calculs ont été faits à l'aide du logiciel *Prism7.*

DOSAGE DES ANTICORPS :

Les anticorps anti PLA2R1 et anti-THSD7A ont été recherchés par immunofluorescence (test commercialisé par Euro-immun©). Les titres des Ac anti-PLA2R1 ont été mesurés en ELISA. Selon les recommandations du fournisseur, les tests en immunofluorescence ont été réalisés sur du sérum dilué au 1 :10 et les tests ELISA au 1 :100. Pour les tests ELISA, le titre final pour chaque échantillon était calculé à partir d'une courbe de référence. Les valeurs cut-off en ELISA étaient établies par le fournisseur. Les résultats étaient considérés négatifs pour des valeurs <14 RU/ml et positifs au-delà de ce seuil.

CARACTERISATION DES EPITOPES DE PLA2R1 :

Les formes sécrétées des trois domaines de PLA2R1 : CysR, CTLD1 et CTLD7 ont été produits dans des cellules HEK293 avec un tag HA.
Les plaques ELISA ont été coatées avec des anticorps anti HA dilués à 1 :5000 à 4° pendant une nuit puis bloquées pendant deux heures avec du seramun block©. Les trois domaines solubles de PLA2R1 ont ensuite été incubés pendant une heure. Après trois lavages, le sérum de patient dilué à 1 :100 a été ajouté.
Sur chaque plaque ELISA nous avons utilisé une gamme standard et un calibreur contrôle de qualité. Après deux heures d'incubation sur un agitateur de plaque, les plaques ont été lavées. Un anticorps secondaire anti-IgG4 humaine conjuguée à la peroxydase a été incubé pendant une heure. Après quatre lavages, du tetramethylbenzidine a été ajouté pendant 15 minutes avant de stopper la réaction avec HCL 1.2 N.
Les plaques ont été lues à 450 nm. Les résultats sont exprimés en unité par mL.

RÉSULTATS :

DESCRIPTION DE LA COHORTE – PRESENTATION CLINIQUE INITIALE :

Soixante-treize patients porteurs d'une GEM primaire ou secondaire diagnostiquée entre juin 2004 et janvier 2018 suivis au CHU de Nice ont été inclus dans cette étude.
Seize patients greffés avec un antécédent de GEM ont été inclus et 57 patients avec un diagnostic de GEM sur reins natifs (**Figure 1).**

Cinquante et un patients (70%) ont des Ac anti PLA2R1, 20 patients (27%) sont double négatif et deux patients (3%) ont des Ac anti THSD7A (**Figure 2A)**.
Aucun patient n'est à la fois PLA2R1 positif et THSD7A positif.

Cinquante-huit patients présentent une GEM primaire ou idiopathique (80%) (**Figure 2B),** et 15 patients une GEM secondaire (20%) se répartissant en plusieurs étiologies :
- deux associées à un lupus (2.6%), aucun n'a d'Ac anti-PLA2R1
- sept associées à un cancer (9%) avec deux porteurs d'Ac anti-PLA2R1 et aucun porteur d'Ac anti-THSD7A
- un associée à une infection chronique par le VIH (1.3%), porteur d'Ac anti-THSD7A
- deux associées à une infection chronique par le VHC (2.6%), aucun n'a d'Ac anti-PLA2R1
- quatre associées à une infection chronique par le VHB (5.1%), avec un porteur d'Ac anti-PLA2R1 (**Figure 2C**).

L'âge moyen des patients de notre cohorte est de 61 ans, le sexe ratio Homme / Femme est à 1,64.

Quatorze patients sur un total de 63 analysables (22%) ont présenté des thromboses au moment du diagnostic ou au cours de leur évolution. Dix patients ont été exclus pour absence de donnée, comme résumé dans la **Figure 3A**.

Les caractéristiques cliniques et biologiques de ces 63 patients sont résumées dans le **Tableau 1**. L'âge moyen (60,3 vs 61,3 p=0.79), le sexe ratio (6/1 vs 1.45/1 p=0.11), l'association à des cancers (1/14 vs 1/12) ou la répartition des différents auto-Ac ne sont pas statistiquement différents entre les patients présentant des thromboses et les autres, seul le taux d'albuminémie est statistiquement plus bas chez les patients ayant présenté une thrombose (18,75±2,26 vs 24,15 ±1,16 p=0.03) (**Figure 3B et Tableau 1**).

Nous avons établi à l'aide de courbes ROC, un seuil de 18,1 g/L d'albuminémie associé au risque de thrombose avec une sensibilité de 75% et une spécificité de 57,1%. L'AUC est de 0,68 et le p = 0,03 (**Figure 3C**).

EVOLUTION :

Nous avons séparé, afin d'analyser leur évolution, les patients présentant une GEM sur reins natifs des patients greffés pour former deux groupes, puis séparé dans chacun de ces groupes les patients traités par Rituximab des patients traités par d'autres thérapies (**Figure 4A**).

Traitement par Rituximab sur reins natifs

Ce groupe comporte 36 patients traités par 49 cures de Rituximab au total. Un patient a été exclu pour une durée de suivi inférieure à six mois portant donc le total à 35 patients pour 48 cures. Les **Figures 4B** et **4C** représentent les résultats de ce traitement en fonction du temps par rapport à la date d'injection du Rituximab.

Nous avons calculé les résultats en fonction de chaque patient mais aussi de chaque cure.
A M6, 28 patients sont rentrés en rémission partielle et complète sur 35 patients soit un taux de rémission à 77,2%. A M12, le taux de rémission est de 77% avec une rechute et à M18, 20 patients sont en rémission partielle et complète soit un taux de rémission de 70,4% avec 7 rechutes.

Traitement autre que Rituximab sur reins natifs

Vingt-deux patients ayant une GEM ont reçu un traitement autre que le Rituximab. Six ont été exclus par absence de suivi suffisamment long et deux perdus de vue. Au total 16 patients ont été analysés.

Treize patients ont reçu un traitement symptomatique seul. Au dernier suivi : six sont en échec (46%) et dix en rémission (54%) soit un taux de rémission spontanée dans notre cohorte de 17.5%.
Trois patients ont reçu un traitement symptomatique et du cellcept. Au dernier suivi un patient est en échec et deux sont en rémission.

GEM sur Greffon rénal

Seize patients présentent un antécédent de GEM avant greffe rénal. Deux patients ont été perdus de vue. Cinq patients ont présenté une rechute sur leur greffon, soit un taux de rechute de 5/16 (31%). Tous les patients greffés ayant présenté une rechute de GEM ont été traités par Rituximab : cinq patients traités par cinq cures de Rituximab.

A M6 : un patient est en échec et quatre sont en rémission.
Après M6, un patient a été perdu de vue.
A M12 et M18 : un patient est en échec et quatre sont en rémission.
Deux patients sont en dialyse au dernier suivi.

Comparaison des patients traités par Rituximab ou non sur reins natifs

Nous avons comparé les caractéristiques cliniques et biologiques des patients ayant une GEM sur reins natifs et recevant ou non un traitement par Rituximab (**Tableau 2**). La présence d'anticorps anti-PLA2R1 et anti-THSD7A est associée à un recours plus fréquent au Rituximab (29/35 ont des Ac dans le groupe traité par Rituximab vs 5/16 dans le groupe non traité par Rituximab p=0,001).
Les patients traités par Rituximab bénéficient d'un traitement symptomatique beaucoup plus important. Le nombre de patients traités par bloqueurs du système rénine angiotensine aldostérone plus diurétique ainsi que le nombre de patients recevant un double blocage du système rénine angiotensine aldostérone plus diurétique est plus important dans le groupe traité par Rituximab (p= 0,03) (**Tableau 2, Figure 5A**).
Le taux de rémission au dernier suivi dans le groupe traité par Rituximab n'est pas statistiquement différent du groupe non traité par Rituximab (22/35 vs 9/16 p=0.52).
Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative de survie rénale entre le groupe traité par Rituximab comparé au groupe non traité par Rituximab (p=0.33) (**Figure 5B**).

FACTEURS ASSOCIES A LA REMISSION ET FACTEURS PRONOSTIQUES :

Nous avons ensuite comparé les patients présentant une GEM sur reins natifs en rémission au dernier suivi dès la première ligne de traitement avec les patients en échec, quel que soit le traitement reçu afin de rechercher des facteurs associés à la rémission (**Tableau 3**). Nous

avons analysé 34 patients dans le groupe rémission et 14 dans le groupe échec pour un total de 48 patients. Pour mémoire l'ensemble des patients présentant une GEM sur reins natifs est de 51. Nous avons exclu trois patients pour un suivi inférieur à 6 mois.
A M0, seuls une albuminurie faible (4384 mg/g [2964 ; 5762] vs 6633 [6182 ; 9540] ; p=0.001), une protéinurie plus faible (5,7 g/g [4,5 ; 7,7] vs 9,8 [5,3 ; 12,1] p=0,04) et le fait d'être immunisé contre un seul domaine de PLAR21 (dans le groupe échec 7 patients sont spreading + et 0 spreading – vs dans le groupe rémission 9 spreading + et 9 spreading - ; p=0,03) sont associés à la réussite des traitements au dernier suivi.
Le taux d'Ac anti-PLA2R1 au moment du diagnostic est proche du seuil de significativité (95 [31 ; 22] vs 594 [103 ; 4178] p=0,08). Le délai entre la biopsie et l'administration d'un traitement immunosuppresseur n'impacte pas dans notre cohorte le devenir des patients (groupe rémission délai de 8 mois [6; 18,5] vs groupe échec délai de 6 mois [2 ; 6] ; p = 0,35).

Nous avons déterminé à l'aide d'une courbe ROC un seuil d'albuminurie à 6335 mg/mg associé à la rémission avec une sensibilité à 80% et une spécificité à 83.3% (AUC=0.84 p=0.0017) (**Figure 6A**).

A M3, un taux de Rituximab résiduel élevé est associé à la rémission (3,6 [0,0 ; 11,35] dans le groupe en rémission contre 0,2 [0,1 ; 2,7] dans le groupe en échec p=0,01). Ce taux est corrélé à la protéinurie à M6 r=-0.60 p=0.001 (**Figure 6B**). A l'aide de courbes ROC, nous avons pu déterminer un seuil résiduel de 0,71 µg/ml associé à la rémission à M6 avec une sensibilité de 73% et une spécificité de 83.3% (AUC=0.78 p=0.01).

De façon attendue, la baisse de l'albuminurie, de la protéinurie, de la créatinémie, du taux d'Ac anti-PLA2R1 sont associés à la rémission (**Tableau 3 Figure 6D et E**). Le taux d'Ac anti PLA2R1 à M3 est significativement différent entre les deux groupes : 3 [0 ;16] vs 33 [16 ; 89] ; p = 0,03**.** Un taux bas à M3 est en faveur d'une rémission. Cette conclusion est encore plus forte avec le taux d'Ac anti PLA2R1 à M6 : 1 [0 ; 2] vs 24 [13,5 ; 40,5] ; p = 0,003. On note également que le taux d'Ac baisse de façon plus importante dans le groupe rémission (**Figure 6D**).
Le taux de créatininémie rentre dans les définitions de rémission ou d'échec du traitement et nous avons pu montrer que ce taux reste stable dans le groupe en rémission par opposition à une dégradation rapide dans le groupe échec : p < 0,0001 (**Figure 6E**).

FACTEURS ASSOCIES AUX RECHUTES A M18 POST RITUXIMAB :

Nous avons ensuite analysé les rechutes à 18 mois de suivi post-Rituximab. Sept patients ont rechuté sur les 27 patients suivis au-delà de 18 mois post Rituximab. Il n'y a pas de différence d'âge ou de sexe ratio entre les rechuteurs et les non rechuteurs.
A M0, la seule différence significative mise en évidence concerne le spreading. En effet, dans le groupe en rechute 7/7 patients avec Ac anti-PLA2R1 sont immunisés contre plusieurs domaines de PLA2R1 alors que dans le groupe qui ne rechute pas, seulement 10 patients sur 20 qui ont des Ac anti-PLA2R1 sont immunisés contre plusieurs domaines de PLA2R1 (p=0,01).
Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les deux groupes sur l'albuminurie, la protéinurie ou les taux d'Ac anti PLA2R1.

A M3, il n'y pas de différence significative entre les deux groupes sur le taux d'Ac anti PLA2R1, la Rituximabémie, l'albuminurie et la protéinurie. La seule différence statistiquement significative porte sur la créatininémie qui est plus basse dans le groupe qui ne rechute pas : 96 [84 ; 114] vs 131 [104 ; 171] ; p=0,02.
On note que la Rituximabémie à M3 n'influe pas sur la rémission à M18 (alors qu'elle influait sur la rémission au dernier suivi après une première ligne de traitement).

A M6 on ne retrouve pas cette différence sur la créatininémie, ni sur le taux d'Ac anti PLA2R1. Par contre, la protéinurie est significativement plus basse dans le groupe qui ne rechute pas : 0,4 [0,1 ; 0,9] vs 2,4 [0,9 ; 3,5] ; p=0,02.
Il y a plus de patients immunisés contre le Rituximab à M6 dans le groupe de patients rechuteurs : 2/20 vs 4/7 ; p=0,02 (**Tableau 4**). Par manque de données, nous n'avons pas pu analyser le niveau de déplétion en lymphocytes B entre les patients immunisés contre le Rituximab et les patients non immunisés.

DISCUSSION :

RESULTATS PRINCIPAUX, VALIDITE EXTERNE ET DISCUSSION

Notre cohorte se compose de 73 patients GEM se répartissant en 80% de forme primaire et 20% de forme secondaire. On retrouve 70% de patients avec Ac anti PLA2R1, 3% avec des anti THSD7A et 27% de double négatif. Ces données concordent avec l'épidémiologie retrouvée dans la littérature[10 18 34 35].

Nous avons un taux de recours à un traitement immunosuppresseur de 73% avec un taux de rémission spontanée de 17.5% sur rein natif. Chez les greffés, nous avons un taux de rechute sur greffon de 31%. Toutes les rechutes ont été traitées par Rituximab avec 2/5 échecs.

Nous avons établi un seuil d'albuminémie à 18g/L pour la survenue de thrombose. Les KDIGO[24] recommandent d'anticoaguler de façon préventive les ayant un taux inférieur à 25g/L. Une étude sur les bénéfices et les risques de ces différentes stratégies serait nécessaire.

Les patients ayant une GEM sur reins natifs traités par Rituximab 1g fois deux à 15 jours d'intervalle ont un taux de rémission à M6 de 77% et à M18 de 70%. L'étude GEMRITUX[31] retrouve des taux de rémission à M6 de 30% avec des injections de Rituximab de 375mg/m2 à J0 et J7, correspondant à des doses cumulées moyennes de 1,2 g.

Nous avons pu identifier des facteurs associés à l'utilisation de Rituximab plutôt qu'un autre traitement : la présence d'anticorps et un traitement symptomatique plus lourd. Cela laisse penser que les patients n'ayant pas d'Ac sont probablement sous-traités.

Cependant nous n'avons pas mis en évidence de différence de rémission dans les deux groupes (traitement par Rituximab vs autre traitement).

L'identification d'un troisième antigène est nécessaire pour améliorer la prise en charge de ces patients de façon objective.

Les facteurs associés à la rémission sont le taux d'Ac anti PLA2R1 à M3 et M6 comme cela a déjà été montré dans la littérature[12 14 32]. Nos résultats montrent qu'il faut obtenir un taux d'Ac anti-PLA2R1 négatif à M3 et M6 pour espérer une rémission.

Comme nous l'avons montré la rémission est nécessaire pour obtenir une fonction rénale stable.

Nous avons mis en évidence des facteurs pronostiques de rémission. La protéinurie et l'albuminurie à M0 avec un seuil d'albuminurie de 6100mg/g avec une spécificité et sensibilité de 80%. La protéinurie a déjà été identifiée comme un facteur de mauvais

pronostique mais aucun seuil pronostic n'avait été établi. Celui-ci pourrait conduire à une prise en charge plus agressive pour les patients le dépassant.
La Rituximabémie à M3 a également été identifiée comme facteur pronostique de rémission au dernier suivi après une première ligne de traitement. Nous avons établi le seuil de 0,71µg/ml avec une spécificité à 73% et une sensibilité à 83%. Un objectif de seuil à environ 1,5 ou 2 µg/ml à M3 semble être un objectif raisonnable pour obtenir une rémission rapide.
Le spreading à M0 est également un facteur pronostique puissant pour prédire l'échec ou la rechute : les patients non spreadés ne rechutent pas et tous rentrent en rémission comme cela a déjà été montré par notre équipe[22].

VALIDITE INTERNE ET POINTS FORTS DU TRAVAIL

Notre étude présente de nombreuses limites. L'étude est rétrospective et monocentrique avec les biais que cela entraine. Un effet centre, un biais de recrutement, un recueil de données parfois incomplet, un suivi pas toujours facile à retracer.
Cependant notre cohorte est conséquente en comparaison aux données de la littérature puisqu'elle comporte 73 cas. Notre travail permet de faire le point sur nos patients, nos pratiques et d'en mesurer les effets. Nous observons ainsi que notre stratégie thérapeutique, qui est volontairement plus agressive et plus précoce que ce qui est décrit dans la littérature, nous permet d'obtenir des taux de rémissions importants avec une bonne tolérance. Notre travail est également original puisque nous sommes parvenus à établir des facteurs et des seuils pronostiques : albuminurie au diagnostic, spreading et Rituximabémie M3. Cela a un impact pratique immédiat et va permettre de servir de base pour des travaux de recherche futurs. De plus, nous avons montré que les patients qui s'immunisent contre le Rituximab sont à risque de rechute probablement à cause d'une moins bonne déplétion en lymphocytes B. Ces résultats posent la question de la prise en charge de ces rechutes. Faut-il recourir à une autre classe thérapeutique ou ces cas seraient une bonne indication pour le recours aux anti-CD20 humanisés comme proposés dans d'autres maladies auto-immunes. En effet depuis des années, l'immunisation contre l'Infliximab (forme chimérique des anti-TNF α) conduit les prescripteurs à proposer sa forme humanisée l'Adalimumab dans le traitement des maladies de Cröhn. Ce type de stratégie pourrait améliorer de façon significative les résultats des anti-CD20 dans la prise en charge des GEM.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES DE TRAVAIL

La classification actuelle en GEM primaire versus secondaire ne semble plus être adaptée aux connaissances actuelles de la pathologie. Une nouvelle classification basée sur le statut immunologique semble pertinente aussi bien sur le plan diagnostique, pronostique et thérapeutique.

La compréhension de la physiopathologie de la GEM chez l'Homme permet d'espérer la mise en place dans les années à venir d'une médecine personnalisée. En effet, l'établissement et le suivi du profil sérologique vont permettre d'adapter les indications et les modalités thérapeutiques. Un PHRC national dirigé par notre équipe va d'ailleurs débuter prochainement. Il proposera des schémas thérapeutiques individualisés, adaptés au spreading.

Nous pouvons émettre l'hypothèse prudente que l'intérêt de la PBR systématique pour poser le diagnostic de GEM sera très probablement remis en cause prochainement. L'excellente spécificité du dosage sanguin des Ac anti PLA2R1[37], permet de poser le diagnostic de GEM avec certitude quand les Ac sont mis en évidence dans le sérum. La PBR reste toutefois intéressante, notamment pour poser des diagnostics rétrospectifs[38].

Enfin l'identification d'un troisième antigène pourra nous permettre d'identifier de nouveaux marqueurs pronostiques dans les formes doubles négatives.

Pour conclure, les progrès passés et à venir réalisés sur le sujet de la GEM permettent de toucher du doigt une médecine personnalisée. La recherche de la justesse de traitement, de posologie, de timing d'administration et de surveillance guidera les prochaines études.

TABLEAUX ET FIGURES :

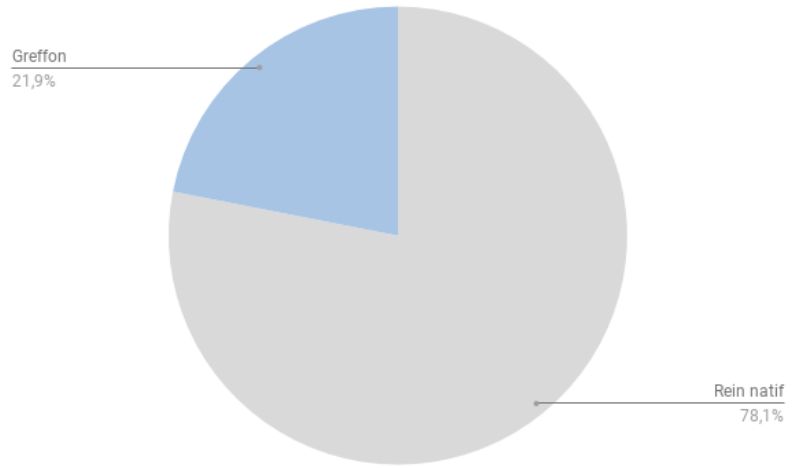

Figure 1. Répartition Greffon / Reins natifs dans la cohorte GEM

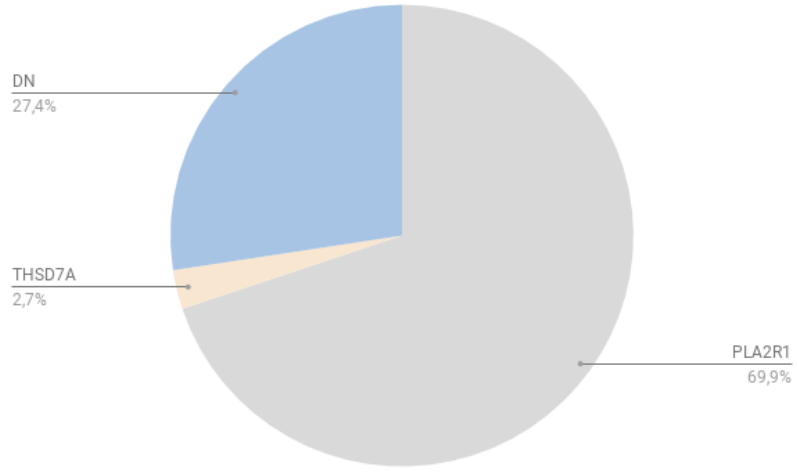

Figure 2A. Répartition immunologique dans la cohorte GEM

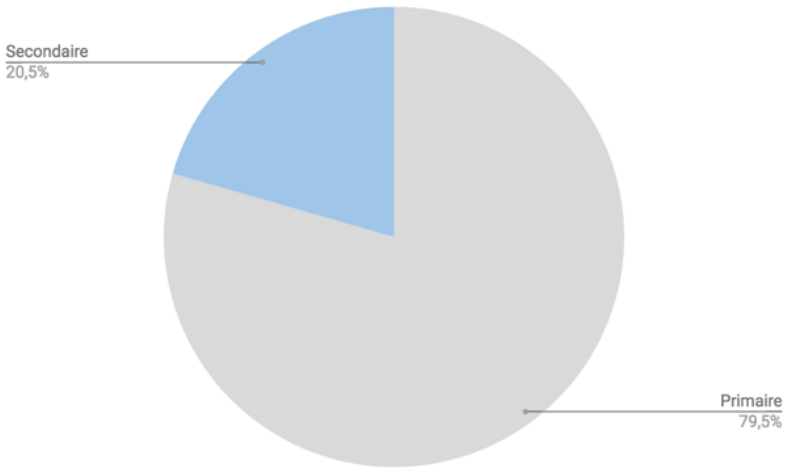

Figure 2B. Répartition GEM primaire vs GEM secondaire

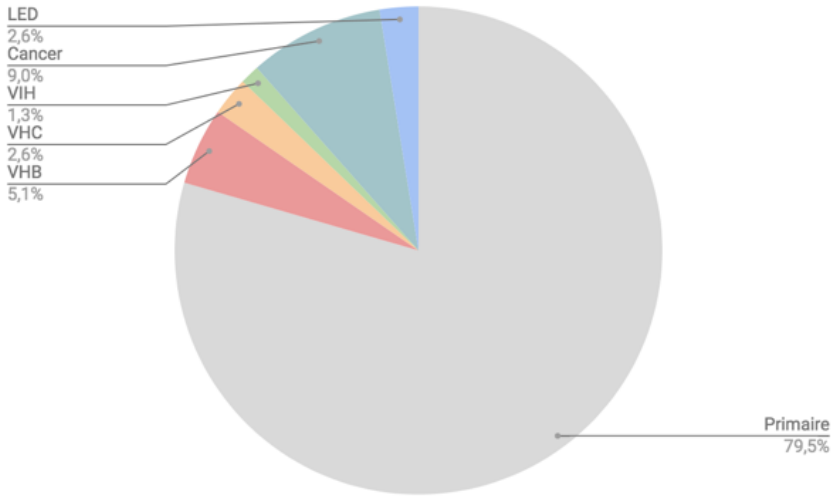

Figure 2C. Répartition et étiologies des GEM secondaires

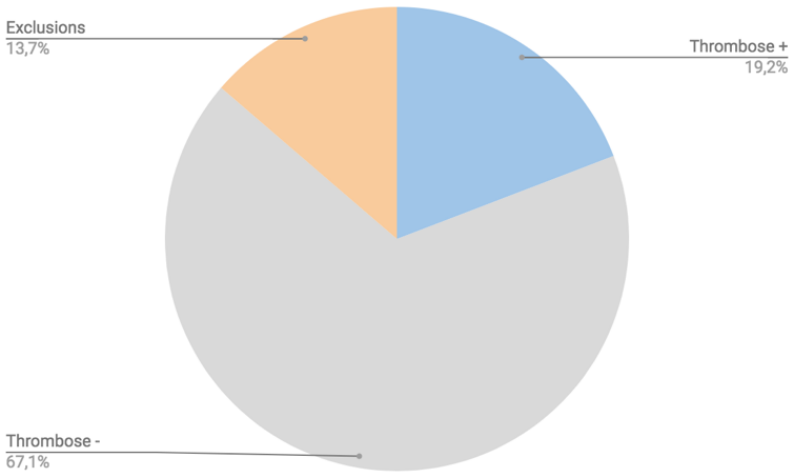

Figure 3A. Répartition des thromboses dans la cohorte GEM

Tableau 1. Facteurs associés de la survenue d'une thrombose

	Thrombose + N=14	Thrombose – N=49	p value
Age	60,3 ± 2,8	61,3 ± 1,8	0,79
Sexe ratio H/F	12/2	29/20	0,11
Albuminémie	**18,75 ± 2,26**	**24,15 ± 1,16**	**0,03**
Cancer	1/14	6/49	0,99
Anticorps	PLA2R1 : 9 THSD7A : 0 DN : 5	PLA2R1 : 36 THSD7A : 2 DN : 11	0,48

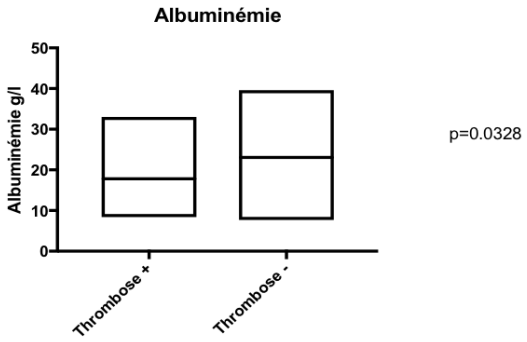

Figure 3B. L'albuminémie en fonction du statut thrombotique.

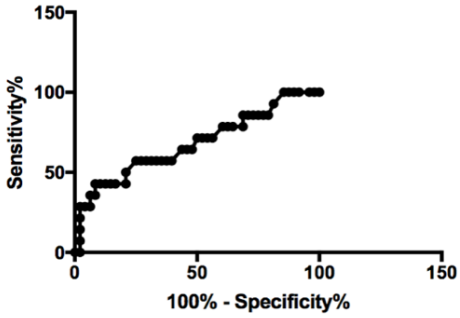

Figure 3C. Courbe ROC albuminémie.

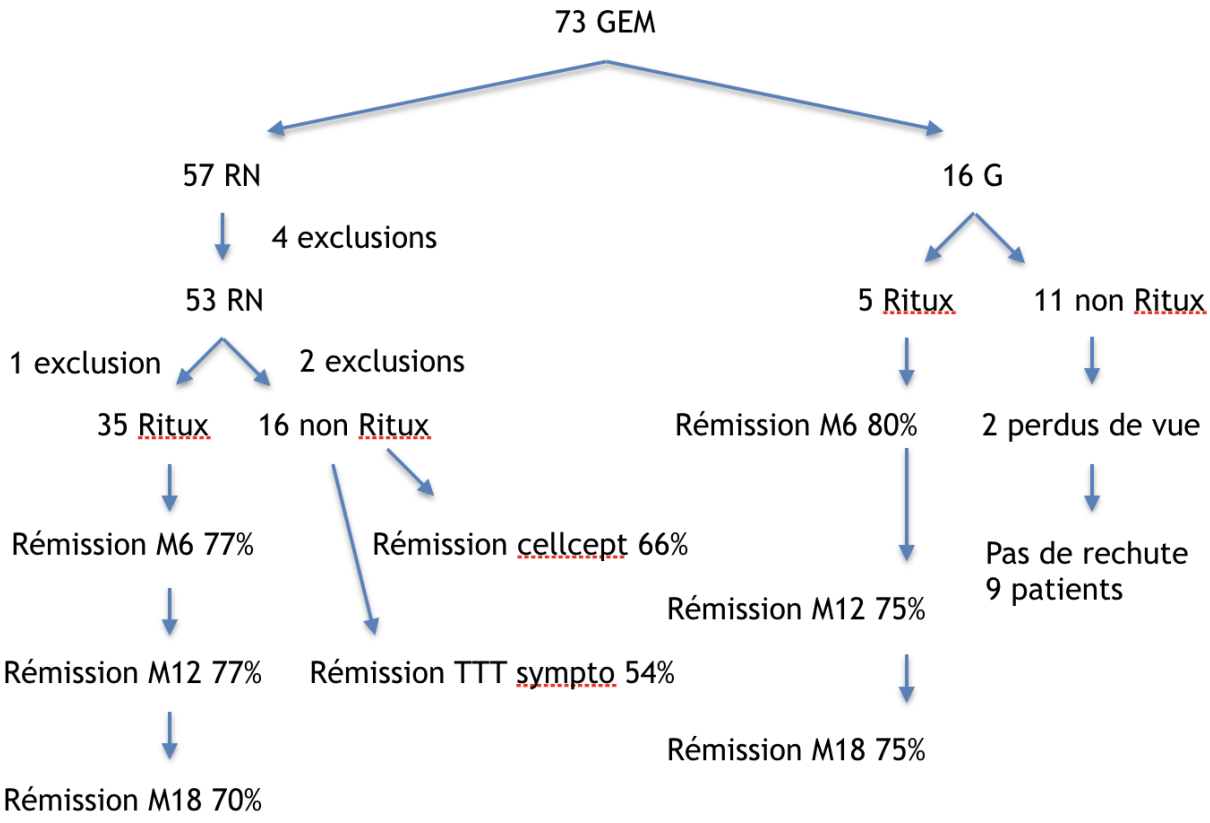

Figure 4A. Evolution de la cohorte GEM en fonction du statut rénal ou du traitement reçu

RN: Rein Natif

G: Greffé

Remarque : un patient est à la fois compté dans le groupe Rituximab et non Rituximab

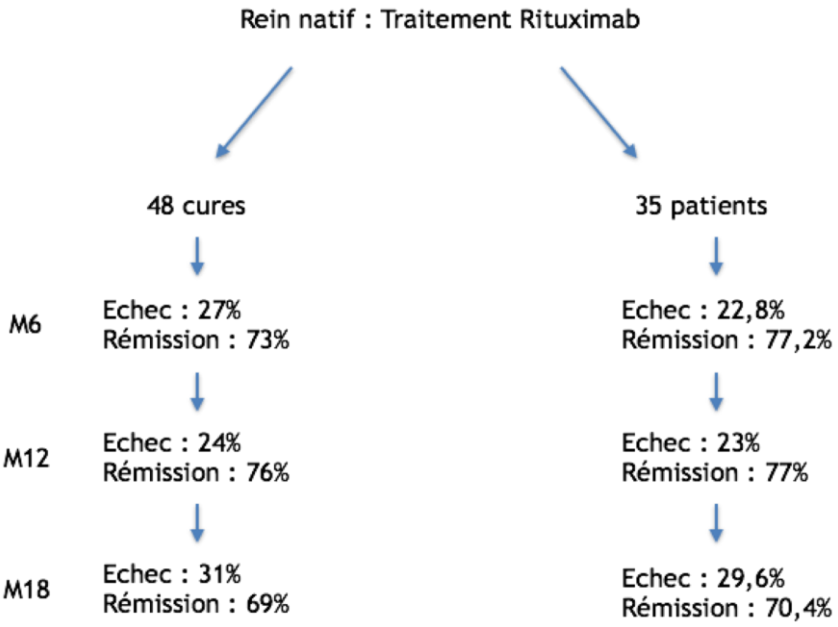

Figure 4B. Taux de rémission à M6, M12 et M18 des patients ayant présenté une GEM sur rein natif traitée par Rituximab

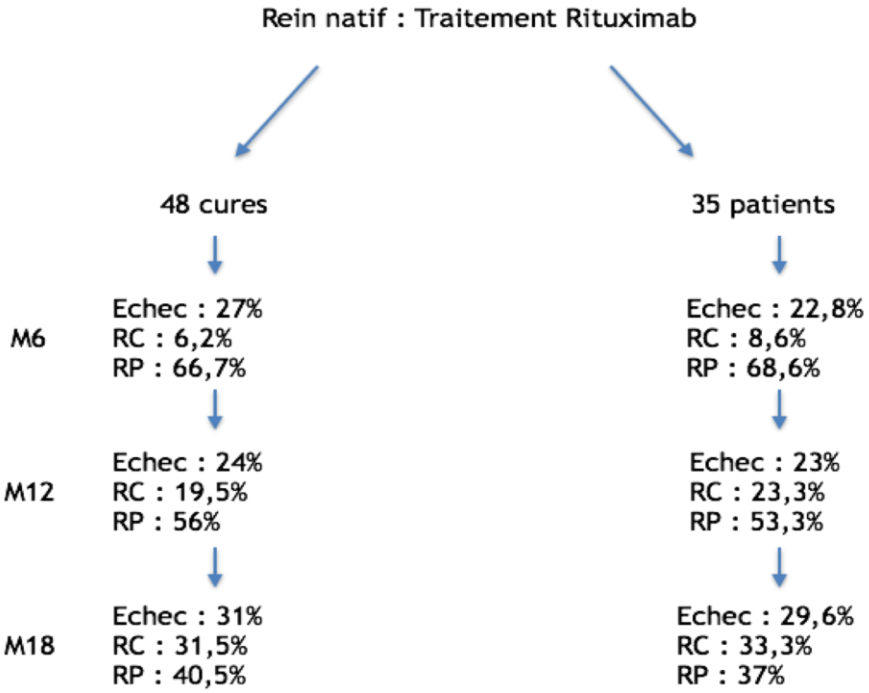

Figure 4C. Taux de rémission à M6, M12 et M18 des patients ayant présenté une GEM sur rein natif traitée par Rituximab (RC: Rémission Complète – RP: Rémission Partielle)

Tableau 2. Facteurs associés à un traitement par Rituximab

	Rituximab + N=35	Rituximab – N=16	P value
Age	62,23 ± 1,96	5967 ± 2,36	0,46
Sexe ratio H/F	25/10	7/9	0,09
Protéinurie PBR	6,03 [5-10,62]	4,8 [4,24-6,62]	0,15
Créatininémie PBR	107 [72-115]	92,5 [86,5 269,5]	0,75
Anticorps	**PLA2R1 : 29 THSD7A : 2 DN : 4**	**PLA2R1 : 3 THSD7A : 0 DN : 13**	**0,001**
Formes primaires	22	13	0,07
Formes secondaires	13	3	
Idiopathique	22	13	0,08
Post infectieux	4	0	
Auto-immun	4	3	
Cancer	5	0	
Protéinurie initiation TTT IS	5,73 [3,43-7,84]	4,8 [4,24-6,69]	0,34
TTT symptomatique			
Simple	**1**	**5**	**0,03**
IEC + diurétique	**19**	**7**	
Double blocage+Diurétique	**15**	**2**	

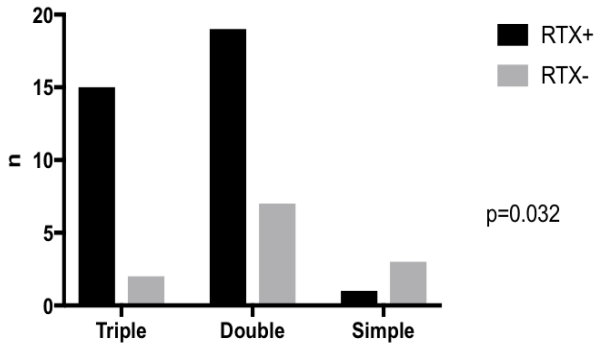

Figure 5A. Traitement symptomatique par bloqueur du système rénine angiotensine reçu en fonction du traitement immunosuppresseur reçu

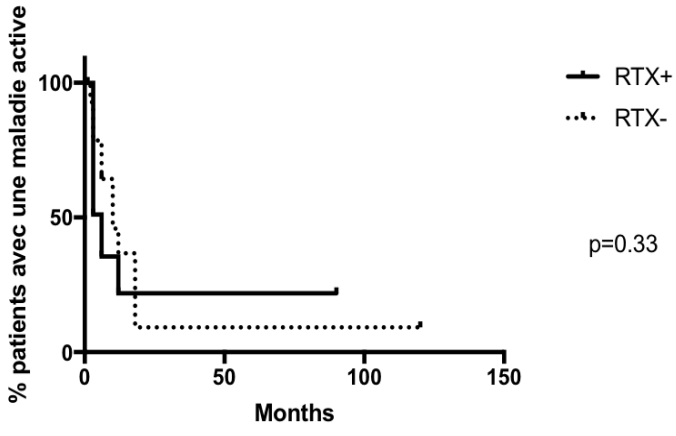

Figure 5B. Survie rénale en fonction du traitement reçu

Tableau 3. Facteurs pronostiques associés à la rémission.

	Rémission N= 34	Echec N= 14	P value
Age	61 ±13	60 ±12	0,84
Sexe ratio	22M/12F	8M/6F	0,75
Délai de mise en place du traitement immunosuppresseur à partir de la biopsie (mois)	8 [8 ; 18,5]	6 [2 ; 6]	0,35
Taux ac anti PLA2R1 M0 (UI/ml)	95 [31 ; 22]	595 [103 ; 4178]	0,08
Albuminurie M0 (mg/g)	**4384 [2964 ; 5762]**	**6633 [6182 ; 9540]**	**0,001**
Protéinurie M0 (g/g)	**5,7 [4,5 ; 7,7]**	**9,8 [5,3 ; 12,1]**	**0,04**
Sélectivité protéinurie M0 (%)	78,05 [68,93 ; 83,48]	75,13 [63,62 ; 86,78]	0,66
Spreading M0	**Spreading + : 9 Spreading - : 9**	**Spreading + : 7 Spreading - : 0**	**0,03**
Créatininémie M0 (µmol/L)	107 [95 ; 140]	143 [95 ; 274]	0,06
Traitement reçu	RTX n =23 Autre n= 1 Trt Sympto n=10	RTX n=11 Autre n=0 Trt Sympto n=3	0.66
Taux ac anti PLA2R1 M3 (UI/ml)	**3 [0 ; 16]**	**33 [16 ; 89]**	**0,03**
Albuminurie M3 (mg/g)	**2146 [1011 ; 2877]**	**5200 [4309 ; 10094]**	**0,004**
Protéinurie M3 (g/g)	**2,65 [0,88 ; 4,24]**	**7,01 [4,62 ; 8,03]**	**0,0001**
Sélectivité protéinurie M3 (%)	80,56 [73,52 ; 83,18]	74,18 [64,19 ; 80,4]	0,15
Créatininémie M3 (µmol/L)	**103 [92 ; 128]**	**138,5 [101,5 ; 286]**	**0,03**
Rituximabémie résiduelle M3 (µg/ml)	**3.6 [0,0 ; 11,3]**	**0,2 [0,1 ; 2,7]**	**0.01**
Ac anti-RTX (ng/ml) M6	4/23**	2/11**	0,99
Taux ac anti PLA2R1 M6 (UI/ml)	**1 [0 ; 2]**	**24 [13,5 ; 40,5]**	**0,003**
Sélectivité protéinurie M6 (%)	78 [66,9 ; 85,1]	76 [68,9 ; 80,0]	0,67
Créatininémie M6 (µmol/L)	**99,5 [84,7 ; 133,5]**	**187,5 [107,3 ; 317]**	**0,005**
Créatininémie M12 (µmol/L)	**100,5 [86,2 ; 133,8]**	**309,5 [245 ; 701]**	**0,001**

M0 est défini comme le moment de la prise en charge par immunosuppresseur ou du traitement symptomatique pour les patients sans traitements immunosuppresseur

** seuls les patients traités par Rituximab ont été analysés

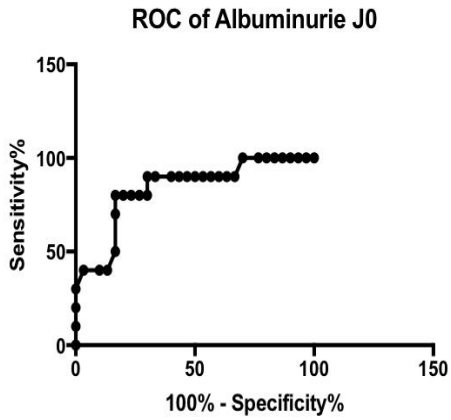

Figure 6A. Courbe ROC albuminurie J0 comme facteur pronostic de la rémission

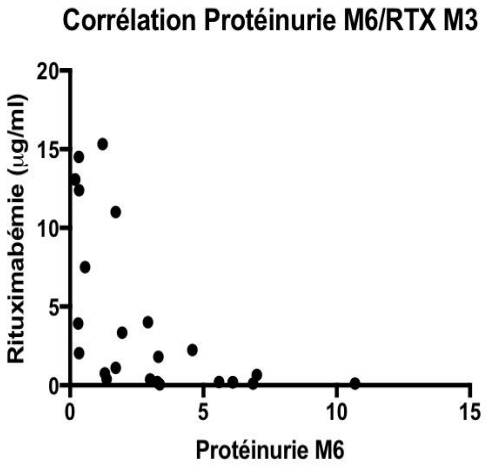

Figure 6B. Corrélation entre la protéinurie à M6 et la Rituximabémie à M3

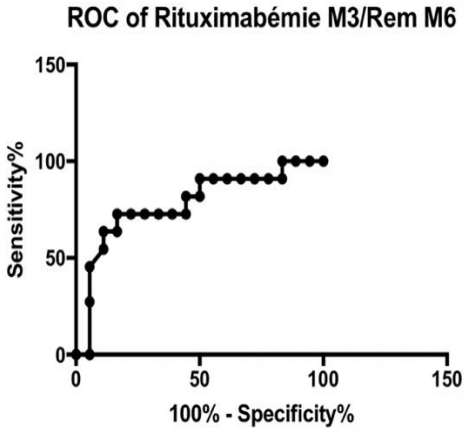

Figure 6C. Courbe ROC Rituximabémie M3 comme facteur pronostic de la rémission à M6

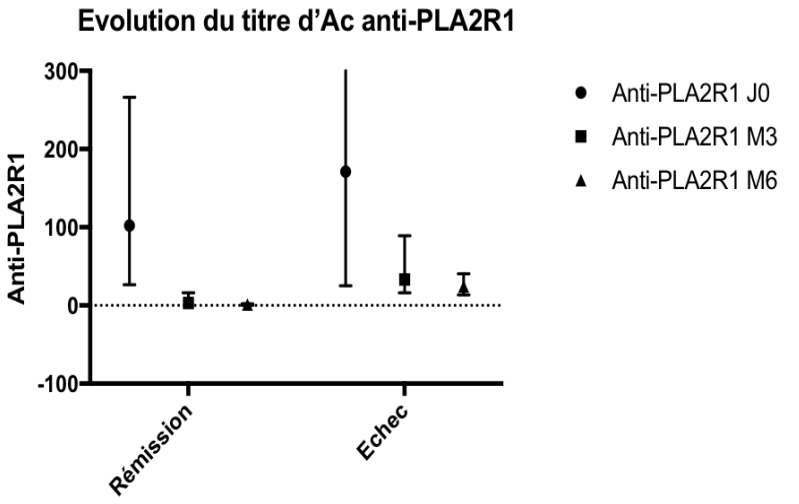

Figure 6D. Evolution du titre d'ac anti-PLA2R1 en fonction du temps dans le groupe rémission vs échec

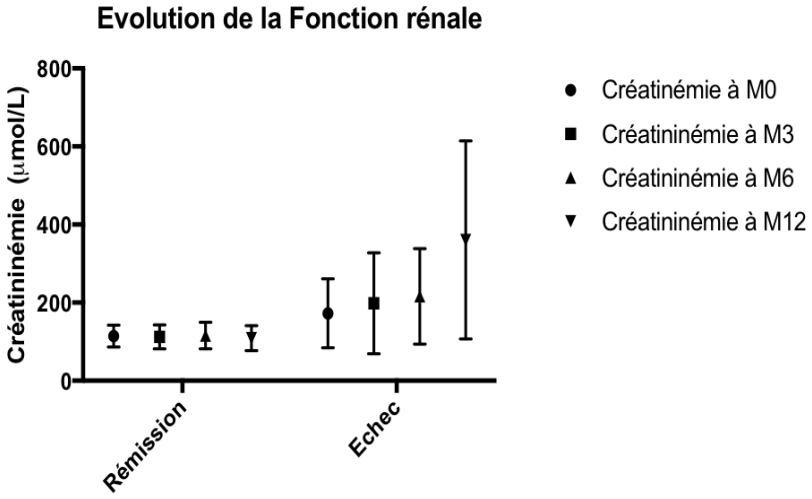

Figure 6E. Evolution de la créatininémie en fonction du temps dans le groupe rémission vs échec

Tableau 4 : Facteurs associés aux rechutes à M18 post Rituximab

	Pas de rechute n=20	Rechute n=7	P value
Age	62 ±15	62 ±12	0,95
Sex ratio	6F/14M	2F/5M	0,99
Albuminurie M0 (mg/g)	4600 [3924 ; 9269]	3733 [2603 ; 5879]	0.23
Protéinurie M0 (g/g)	2,6 [1,0 ; 3,9]	5,0 [2,0 ; 7,3]	0,07
Taux ac anti PLA2R1 M0 (UI/ml)	16 [3 ; 117]	56 [22 ; 96]	0,35
Spreading M0	**Spreading + : 7 Spreading - : 10**	**Spreading + : 7 Spreading - : 0**	**0,01**
Créatininémie M0 (µmol/L)	103 [88 ; 147]	112 [87 ; 170]	0,62
Rituximabémie à M3 (µg/ml)	2,8 [0,5 ;13,4]	3,6 [0,0 ; 7,4]	0.42
Taux ac anti PLA2R1 M3 (UI/ml)	1 [0 ; 24]	3 [0 ; 39]	0,91
Albuminurie M3 (mg/g)	2146 [880 ; 2877]	5372 [1600 ; 5853]	0,11
Protéinurie M3 (g/g)	2,65 [1,0 ; 3,9]	5,0 [2,0 ; 7,3]	0,11
Créatininémie M3 (µmol/L)	**96 [84 ; 114]**	**131 [104 ; 171]**	**0,02**
Taux ac anti PLA2R1 M6 (UI/ml)	0 [0 ; 2]	2 [0 ; 34]	0,20
Ac anti-rituximab	**2/20**	**4/7**	**0.02**
Protéinurie M6 (g/g)	**0,4 [0,1 ; 0,9]**	**2,4 [0,9 ; 3,5]**	**0,02**
Créatininémie M6 (µmol/L)	96 [87 ; 134]	113 [96 ; 166]	0,36
Créatininémie M12 (µmol/L)	100 [86 ; 128]	127 [103 ; 151]	0,36

REFERENCES :

1. McGrogan, A., Franssen, C. F. M. & de Vries, C. S. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrology Dialysis Transplantation* **26,** 414–430 (2011).
2. L.-H. Noël. *Atlas de pathologie rénale*. (Médecine Sciences Publications, 2008).
3. Churg, J. & Duffy, J. L. Classification of glomerulonephritis based on morphology. *Perspect Nephrol Hypertens* **1 Pt 1,** 43–61 (1973).
4. Polanco, N. *et al.* Spontaneous Remission of Nephrotic Syndrome in Idiopathic Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* **21,** 697–704 (2010).
5. Schieppati, A. *et al.* Prognosis of Untreated Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy. *New England Journal of Medicine* **329,** 85–89 (1993).
6. Glassock, R. Diagnosis and natural course of membranous nephropathy. *Seminars in Nephrology* **23,** 324–332 (2003).
7. Heymann, W., Hackel, D. B., Harwood, S., Wilson, S. G. & Hunter, J. L. Production of nephrotic syndrome in rats by Freund's adjuvants and rat kidney suspensions. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **100,** 660–664 (1959).
8. Saito, A., Pietromonaco, S., Loo, A. K. & Farquhar, M. G. Complete cloning and sequencing of rat gp330/"megalin," a distinctive member of the low density lipoprotein receptor gene family. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **91,** 9725–9729 (1994).
9. Debiec, H. *et al.* Antenatal Membranous Glomerulonephritis Due to Anti–Neutral Endopeptidase Antibodies. *New England Journal of Medicine* **346,** 2053–2060 (2002).
10. Beck, L. H. *et al.* M-Type Phospholipase A_2 Receptor as Target Antigen in Idiopathic Membranous Nephropathy. *New England Journal of Medicine* **361,** 11–21 (2009).
11. Hofstra, J. M. *et al.* Antiphospholipase A2 Receptor Antibody Titer and Subclass in Idiopathic Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* **23,** 1735–1743 (2012).
12. Kanigicherla, D. *et al.* Anti-PLA2R antibodies measured by ELISA predict long-term outcome in a prevalent population of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney International* **83,** 940–948 (2013).
13. Stahl, R., Hoxha, E. & Fechner, K. PLA2R Autoantibodies and Recurrent Membranous Nephropathy after Transplantation. *New England Journal of Medicine* **363,** 496–498 (2010).
14. Debiec, H. *et al.* Autoantibodies Specific for the Phospholipase A2 Receptor in Recurrent and De Novo Membranous Nephropathy: Anti-PLA2R1 in Recurrent Membranous Nephropathy. *American Journal of Transplantation* **11,** 2144–2152 (2011).
15. Seitz-Polski, B. *et al.* Prediction of membranous nephropathy recurrence after transplantation by monitoring of anti-PLA2R1 (M-type phospholipase A2 receptor) autoantibodies: a case series of 15 patients. *Nephrology Dialysis Transplantation* **29,** 2334–2342 (2014).
16. Hofstra, J. M. *et al.* Antiphospholipase A2 Receptor Antibody Titer and Subclass in Idiopathic Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* **23,** 1735–1743 (2012).
17. Hoxha, E. *et al.* An Indirect Immunofluorescence Method Facilitates Detection of Thrombospondin Type 1 Domain–Containing 7A–Specific Antibodies in Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* **28,** 520–531 (2017).
18. Tomas, N. M. *et al.* Thrombospondin Type-1 Domain-Containing 7A in Idiopathic Membranous Nephropathy. *New England Journal of Medicine* **371,** 2277–2287 (2014).
19. Tomas, N. M. *et al.* Autoantibodies against thrombospondin type 1 domain–containing 7A induce membranous nephropathy. *Journal of Clinical Investigation* **126,** 2519–2532 (2016).
20. Fresquet, M. *et al.* Identification of a Major Epitope Recognized by PLA2R Autoantibodies in Primary Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of*

Nephrology **26,** 302–313 (2015).
21. Kao, L., Lam, V., Waldman, M., Glassock, R. J. & Zhu, Q. Identification of the Immunodominant Epitope Region in Phospholipase A2 Receptor-Mediating Autoantibody Binding in Idiopathic Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* **26,** 291–301 (2015).
22. Seitz-Polski, B. *et al.* Epitope Spreading of Autoantibody Response to PLA2R Associates with Poor Prognosis in Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* **27,** 1517–1533 (2016).
23. Debiec, H. & Ronco, P. Immune Response against Autoantigen PLA2R Is not Gambling: Implications for Pathophysiology, Prognosis, and Therapy. *Journal of the American Society of Nephrology* **27,** 1275–1277 (2016).
24. Radhakrishnan J, Cattran DC. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide)lines--application to the individual patient. (2012).
25. Maloney, D. G. Mechanism of action of rituximab. *Anticancer Drugs* **12 Suppl 2,** S1-4 (2001).
26. Semac, I. *et al.* Anti-CD20 therapeutic antibody rituximab modifies the functional organization of rafts/microdomains of B lymphoma cells. *Cancer Res.* **63,** 534–540 (2003).
27. Bonavida, B. 'Rituximab-induced inhibition of antiapoptotic cell survival pathways: implications in chemo/immunoresistance, rituximab unresponsiveness, prognostic and novel therapeutic interventions'. *Oncogene* **26,** 3629–3636 (2007).
28. Manches, O. In vitro mechanisms of action of rituximab on primary non-Hodgkin lymphomas. *Blood* **101,** 949–954 (2003).
29. Fervenza, F. C. *et al.* Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Kidney International* **73,** 117–125 (2008).
30. Fervenza, F. C. *et al.* Rituximab Therapy in Idiopathic Membranous Nephropathy: A 2-Year Study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* **5,** 2188–2198 (2010).
31. Dahan, K. *et al.* Rituximab for Severe Membranous Nephropathy: A 6-Month Trial with Extended Follow-Up. *Journal of the American Society of Nephrology* **28,** 348–358 (2017).
32. Ruggenenti, P. *et al.* Anti-Phospholipase A2 Receptor Antibody Titer Predicts Post-Rituximab Outcome of Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* **26,** 2545–2558 (2015).
33. van den Brand, J. A. J. G. *et al.* Safety of Rituximab Compared with Steroids and Cyclophosphamide for Idiopathic Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* **28,** 2729–2737 (2017).
34. Dahan, K. Physiopathologie, démarche diagnostique et avancées thérapeutiques dans les glomérulonéphrites extra-membraneuses. *La Revue de Médecine Interne* **37,** 674–679 (2016).
35. Hoxha, E. *et al.* Enhanced expression of the M-type phospholipase A2 receptor in glomeruli correlates with serum receptor antibodies in primary membranous nephropathy. *Kidney International* **82,** 797–804 (2012).
36. Albert, D. *et al.* Variability in the biological response to anti-CD20 B cell depletion in systemic lupus erythaematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases* **67,** 1724–1731 (2008).
37. Du, Y. *et al.* The Diagnosis Accuracy of PLA2R-AB in the Diagnosis of Idiopathic Membranous Nephropathy: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* **9,** e104936 (2014).
38. Qin, H.-Z. *et al.* Combined Assessment of Phospholipase A2 Receptor Autoantibodies and Glomerular Deposits in Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* **27,** 3195–3203 (2016).

RÉSUMÉ :

Introduction : La glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM) représente la première cause de syndrome néphrotique. La compréhension de cette pathologie est en pleine évolution et la prise en charge thérapeutique n'est pas consensuelle faute de données suffisantes.

Matériels et méthodes : Nous avons étudié de façon rétrospective et monocentrique les patients diagnostiqués GEM suivis au centre de référence de Nice sur la période 2004 à 2018. Les objectifs de ce travail étaient de définir les caractéristiques générales et immunologiques de cette cohorte, d'évaluer nos pratiques et leur impact et d'établir des facteurs associés et des facteurs pronostiques de la rémission.

Résultats : Nous avons étudié 73 patients GEM dont 57 sur reins natifs et 16 avec greffon rénal. L'âge moyen est de 61ans. 70% ont des anticorps anti PLA2R1, 3% THSD7A et 27% sont double négatif. Trente-cinq patients avec une GEMsur reins natifs furent traités par Rituximab avec un taux de rémission de 70% à M18. Ces patients avaient plus fréquemment des Ac caractérisés que les patients non traités par Rituximab p=0,001 et avaient un traitement symptomatique plus lourd p=0,03. L'albuminurie au diagnostic est un facteur pronostic de rémission. Le seuil de 6200 mg/g prédit un échec du traitement avec une spécificité et sensibilité de 80%, p= 0,0017. La Rituximabémie à M3 et le spreading au diagnostic furent également identifiés comme facteurs pronostiques alors que l'immunisation contre le rituximab et le spreading sont associés à la rechute.

Conclusion : Notre cohorte est semblable aux données de la littérature et nos taux de rémissions sont importants. La mise en évidence de facteurs pronostiques forts comme le spreading, la Rituximabémie et l'albuminurie permettent d'évoluer vers une médecine personnalisée.

LE 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 les 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 seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs.
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 seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles 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.