



HAL
open science

Étude des dépôts de C5b-9 dans la glomérulonéphrite extra-membraneuse

Maxime Teisseyre

► **To cite this version:**

Maxime Teisseyre. Étude des dépôts de C5b-9 dans la glomérulonéphrite extra-membraneuse. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03040071

HAL Id: dumas-03040071

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03040071>

Submitted on 4 Dec 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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER FACULTE DE MEDECINE
MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par **Maxime TEISSEYRE**

Le 16 Octobre 2020

TITRE

Etude des dépôts de C5b-9 dans la glomérulonéphrite extra-membraneuse

Directeur de thèse : Madame le Professeur Moglie LE QUINTREC-
DONNETTE

JURY

Président : Madame le Professeur Moglie LE QUINTREC-DONNETTE

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Olivier MORANNE

Madame le Professeur Barbara SEITZ-POLSKI

Madame le Docteur Hélène PERROCHIA

UNIVERSITE DE MONTPELLIER FACULTE DE MEDECINE
MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par **Maxime TEISSEYRE**

Le 16 Octobre 2020

TITRE

Etude des dépôts de C5b-9 dans la glomérulonéphrite extra-membraneuse

Directeur de thèse : Madame le Professeur Moglie LE QUINTREC-
DONNETTE

JURY

Président : Madame le Professeur Moglie LE QUINTREC-DONNETTE

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Olivier MORANNE

Madame le Professeur Barbara SEITZ-POLSKI

Madame le Docteur Hélène PERROCHIA

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALLIEU Yves	CALLIS Albert	JAFFIOL Claude	NAVRATIL Henri
ALRIC Robert	CANAUD Bernard	JANBON Charles	OTHONIEL Jacques
ARNAUD Bernard	CHAPTAL Paul-André	JANBON François	PAGES Michel
ASTRUC Jacques	CIURANA Albert-Jean	JARRY Daniel	PEGURET Claude
AUSSILLOUX Charles	CLOT Jacques	JOURDAN Jacques	PELISSIER Jacques
AVEROUS Michel	COSTA Pierre	LAFFARGUE François	POUGET Régis
AYRAL Guy	D'ATHIS Françoise	LALLEMANT Jean Gabriel	PUJOL Henri
BAILLAT Xavier	DEMAILLE Jacques	LAMARQUE Jean-Louis	RABISCHONG Pierre
BALDET Pierre	DESCOMPS Bernard	LAPEYRIE Henri	RAMUZ Michel
BALDY-MOULINIER Michel	DIMEGLIO Alain	LE QUELLEC Alain	RIEU Daniel
BALMES Jean-Louis	DUBOIS Jean Bernard	LESBROS Daniel	ROCHEFORT Henri
BALMES Pierre	DUJOLS Pierre	LOPEZ François Michel	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BANSARD Nicole	DUMAS Robert	LORIOT Jean	SAINT AUBERT Bernard
BAYLET René	DUMAZER Romain	LOUBATIERES Marie Madeleine	SANCHO-GARNIER Hélène
BILLIARD Michel	ECHENNE Bernard	MAGNAN DE BORNIER Bernard	SANY Jacques
BLARD Jean-Marie	FABRE Serge	MARY Henri	SEGNARBIEUX François
BLAYAC Jean Pierre	FREREBEAU Philippe	MATHIEU-DAUDE Pierre	SENAC Jean-Paul
BLOTMAN Francis	GALIFER René Benoît	MEYNADIER Jean	SERRE Arlette
BONNEL François	GODLEWSKI Guilhem	MICHEL François-Bernard	SOLASSOL Claude
BOURGEOIS Jean-Marie	GRASSET Daniel	MION Charles	THEVENET André
BRUEL Jean Michel	GUILHOU Jean- Jacques	MION Henri	VIDAL Jacques
BUREAU Jean-Paul	HERTAULT Jean	MIRO Luis	VISIÈRE Jean Pierre
BRUNEL Michel	HUMEAU Claude	NAVARRO Maurice	

Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude	MARES Pierre
BLANC François	MAUDELONDE Thierry
BOULENGER Jean-Philippe	MAURY Michèle
BOURREL Gérard	MILLAT Bertrand
BRINGER Jacques	MONNIER Louis
CLAUSTRES Mireille	MOURAD Georges
DAURES Jean-Pierre	PREFAUT Christian
DAUZAT Michel	PUJOL Rémy
DAVY Jean-Marc	RIBSTEIN Jean
DEDET Jean-Pierre	SCHVED Jean-François
ELEDJAM Jean-Jacques	SULTAN Charles
GROLLEAU RAOUX Robe	TOUCHON Jacques
GUERRIER Bernard	UZIEL Alain
GUILLOT Bernard	VOISIN Michel
LANDAIS Paul	ZANCA Michel

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALBAT Bernard	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick	Parasitologie et mycologie
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BONAFE Alain	Radiologie et imagerie médicale
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COMBE Bernard	Rhumatologie
COTTALORDA Jérôme	Chirurgie infantile
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel	Médecine d'urgence
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive
DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
FRAPIER Jean-Marc	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

HEDON Bernard	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HERISSON Christian	Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JONQUET Olivier	Médecine intensive-réanimation
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LARREY Dominique	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MARTY-ANE Charles	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MESSNER Patrick	Cardiologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale
VANDE PERRE Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc	Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1^{re} classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia	Hématologie ; transfusion
ASSENAT Éric	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
AVIGNON Antoine	Nutrition
AZRIA David	Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria	Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLANC Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric	Chirurgie viscérale et digestive
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAMBONIE Gilles	Pédiatrie
CAMU William	Neurologie
CANOVAS François	Anatomie
CAPTIER Guillaume	Anatomie
CARTRON Guillaume	Hématologie ; transfusion
CAYLA Guillaume	Cardiologie
CHANQUES Gérald	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CORBEAU Pierre	Immunologie
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COULET Bertrand	Chirurgie orthopédique et traumatologique
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DADURE Christophe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DAUVILLIERS Yves	Physiologie
DE TAYRAC Renaud	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DE VOS John	Histologie, embryologie et cytogénétique
DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
HAYOT Maurice	Physiologie
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel	Génétique
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence	Cardiologie
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PETIT Pierre	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie

TOUITOU Isabelle

Génétique

TRAN Tu-Anh

Pédiatrie

VERNHET Hélène

Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2ème classe

BOURDIN Arnaud

Pneumologie ; addictologie

CANAUD Ludovic

Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)

CAPDEVIELLE Delphine

Psychiatrie d'Adultes ; addictologie

CLARET Pierre-Géraud

Médecine d'urgence

COLOMBO Pierre-Emmanuel

Cancérologie ; radiothérapie

COSTALAT Vincent

Radiologie et imagerie médicale

CUVILLON Philippe

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

DAIEN Vincent

Ophthalmologie

DORANDEU Anne

Médecine légale et droit de la santé

FAILLIE Jean-Luc

Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

FUCHS Florent

Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

GABELLE DELOUSTAL Audrey

Neurologie

GAUJOUX Viala Cécile

Rhumatologie

GODREUIL Sylvain

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

GUILLAUME Sébastien

Psychiatrie d'adultes ; addictologie

GUILPAIN Philippe

Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie

GUIU Boris

Radiologie et imagerie médicale

HERLIN Christian

Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie

HOUEDE Nadine

Cancérologie ; radiothérapie

JACOT William

Cancérologie ; Radiothérapie

JUNG Boris

Médecine intensive-réanimation

KALFA Nicolas

Chirurgie infantile

KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC DONNETTE Moglie	Néphrologie
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas	Neurochirurgie
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie
MAURY Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MORANNE Olivier	Néphrologie
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François	Pédiatrie
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François	Cardiologie
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire

STOEBNER Pierre	Dermato-vénéréologie
SULTAN Ariane	Nutrition
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophthalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry	Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne	Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1^{re} classe :

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

2^{ème} classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIER Laurent (Sociologie, démographie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1^{re} classe :

LAMBERT Philippe

2^{ème} classe :

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine

BESSIS Didier (Dermato-vénérologie)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe

BADIOU Stéphanie	Biochimie et biologie moléculaire
BOULLE Nathalie	Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère	Génétique
CARRIERE Christian	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GIANSILY-BLAIZOT Muriel	Hématologie ; transfusion
HILLAIRE-BUYS Dominique	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PUJOL Joseph	Anatomie
RICHARD Bruno	Médecine palliative
RISPAIL Philippe	Parasitologie et mycologie
SEGONDY Michel	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH de 1^{re} classe

BERTRAND Martin	Anatomie
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire
BOURGIER Céline	Cancérologie ; Radiothérapie
BRET Caroline	Hématologie biologique
COSSEE Mireille	Génétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
PANABIERES Catherine	Biologie cellulaire
PHILIBERT Pascal	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
THEVENIN-RENE Céline	Immunologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH de 2^{ème} classe

CHIRIAC Anca	Immunologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DU THANH Aurélie	Dermato-vénéréologie
GOUZI Farès	Physiologie

HERRERO Astrid	Chirurgie viscérale et digestive
JEZIORSKI Éric	Pédiatrie
KUSTER Nils	Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain	Maladies infectieuses, Maladies tropicales
PANTEL Alix	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie	Thérapeutique; addictologie
ROUBILLE Camille	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SZABLEWSKY	Anatomie et cytologie pathologiques

Maîtres de Conférences des Universités - Médecine Générale

MCU-MG de 1^{re} classe

COSTA David

MCU-MG de 2^{ème} classe

FOLCO-LOGNOS Béatrice

OUDE ENGBERINK Agnès

Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe

Praticiens Hospitaliers Universitaires

BARATEAU Lucie	Physiologie
BASTIDE Sophie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DAIEN Claire	Rhumatologie
GATINOIS Vincent	Histologie, embryologie et cytogénétique
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
LATTUCA Benoit	Cardiologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
SOUCHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive

REMERCIEMENTS

A la Présidente de mon jury et Directrice de thèse,

Madame le Professeur Moglie Le Quintrec-Donnette

Madame, merci de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury et d'avoir dirigé ce travail. Travailler à vos côtés au cours de mon internat m'a beaucoup enrichi. Merci de m'initier à une autre facette de la médecine qu'est la recherche. J'espère être à la hauteur de la confiance que vous m'avez portée. Recevez ici ma sincère reconnaissance et ma profonde estime.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Olivier Moranne

Monsieur, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de juger ce travail. C'est un véritable privilège que d'avoir pu partager votre expérience à travers vos enseignements au cours de mon internat. Merci pour votre pédagogie et pour votre disponibilité. Recevez ici l'expression de toute ma gratitude et de mon profond respect.

Madame le Professeur Barbara Seitz-Polski

Barbara, c'est un grand honneur que tu me fais de participer à ce jury. C'était un plaisir de travailler avec toi au cours de ce semestre à Nice. Ces six mois m'ont beaucoup enrichi et stimulé. Merci pour ta bienveillance, ta confiance ainsi que ton enthousiasme. Merci de m'avoir partagé ta passion pour l'immunologie. Trouve ici l'expression de toute ma reconnaissance et de ma profonde admiration.

Madame Le Docteur Hélène Perrochia

Hélène, je te remercie de me faire l'honneur de participer à mon jury. Merci de m'avoir transmis le goût de la néphrologie. La richesse de tes connaissances et le temps que tu as passé à me les partager m'ont permis de faire d'énormes progrès. Un grand merci également pour ton encadrement et ta participation à ce travail. Sois assurée de ma profonde gratitude.

A l'équipe du service de médecine interne et maladies vasculaires du CHU de Montpellier,

Merci de m'avoir accueilli comme faisant fonction d'interne pendant 3 mois, me permettant de me donner un avant-goût de la vie d'interne.

A l'équipe du service de néphrologie de l'hôpital de Perpignan,

Merci à **Maricel, Florina, Guillaume, Sébastien** et le **Docteur Carlos Vela** pour ce premier semestre inoubliable, pour vos enseignements et la rigueur que vous avez sus me transmettre.

Merci à mes co-internes, **Marie, Eddine** et **Pierre** pour ces beaux moments passés ensemble.

Merci à **l'équipe paramédicale** qui travaille toujours dans la bonne humeur. Un merci tout particulier à **Claire** et **Sophie**.

A l'équipe du service de néphrologie du CHU de Nîmes,

Merci à **Emilie, Sophie, Pascal, Sylvain** et **Louis Marie** pour tout ce que vous m'avez appris. J'ai eu beaucoup de plaisir à travailler à vos côtés.

Merci à mes co-internes et membres de la chambre urinaire des secrets, **Femie, Georgetta, Cédric** et **Eric** pour ce très bon semestre à vos côtés.

Merci à **l'équipe paramédicale** pour leur gentillesse.

A l'équipe du laboratoire d'anatomopathologie du CHU de Montpellier,

Merci à **Madame le Professeur Valérie Costes, Madame le Professeur Valérie Rigau, Madame le Docteur Jeanne Ramos, Isabelle, Christophe, Sylviane, Yuri, Vanessa, Benjamin, Claire** et **Mathieu**, pour votre accueil chaleureux dans le service.

Merci à mes co-internes, **Audrey, Alicia, Capucine, Emilie, Elise, Marion, Eric** et **Medhi** pour m'avoir adopté parmi vous pendant ce semestre et pour votre soutien lorsque je débutais dans les examens macroscopiques.

Merci à tout le reste de **l'équipe**, notamment **Sylvie** et **Jean Louis** qui m'ont beaucoup aidé pour ce projet.

A L'équipe du service de néphrologie du CHU de Montpellier,

Monsieur le Professeur Georges Mourad, merci de m'avoir transmis la passion pour cette merveilleuse spécialité lors de mon jeune externat.

Jean Emmanuel, merci pour tes enseignements toujours dans la bonne humeur, pour ta disponibilité et ton aide.

Ilan, merci pour ton aide précieuse dans ce travail et pour tout ce que tu m'as appris pendant l'internat.

Leila, merci pour ton énergie débordante, ta bienveillance, ton écoute, ton soutien, tes enseignements sur la dialyse et les cathéters mais aussi pour les petits déjeuners, goûters et autres qui rendaient les gardes tellement plus agréables. Sois assurée de toute ma reconnaissance et de ma sincère amitié.

Valentin, merci pour ta rigueur, ton écoute et tes conseils. J'espère que tu retiendras la différence entre le pamplemousse et le pomelo.

Camille D, Marion et Céline, merci pour votre bonne humeur et pour ces belles années d'internat passées à vos côtés. C'était un vrai plaisir de travailler avec vous.

Merci à **Valérie, Sylvie, Marita, Lara, Vincent et Fernando** pour votre bienveillance, votre soutien et pour tout ce que vous m'avez transmis.

Merci à **Béatrice, Pauline, Fanny, Florian, Jean Sébastien, Thomas, Racim, Guillaume, Agnès, Natalia, Oana, Catalina, Patricia, Ludo, Romain, Antoine, Amandine, Anaïs, Camille B, Cécile, Juliette, Amélie, Julien, Edouard, Jawad, Luke** pour ces semestres riches en émotions mais toujours pleins de bonne humeur.

Merci à **l'équipe paramédicale** pour votre gentillesse et votre disponibilité qui ont rendu les journées et les nuits plus sympathiques. Une pensée toute particulière pour **Virginie**, merci pour ta bonne humeur au quotidien.

Merci à **l'équipe d'hospitalisation de jour, Lauranne, Stéphanie, Violaine et Isabelle**, pour avoir veillé sur moi pendant ce semestre, pour votre sourire, pour votre gentillesse et pour tous ces bons repas des jeudis de la poli.

Merci à **l'équipe des consultations** pour votre humanisme et votre humour.

Merci aux **secrétaires** pour votre efficacité et votre sympathie débordante, avec une pensée particulière pour **Karima**, merci pour ta disponibilité et ta patience.

A l'équipe du service de réanimation médicale du CHU de Montpellier,

Merci à **Monsieur le Professeur Kada Klouche, Monsieur le Professeur Boris Jung, Corinne, Fanny, Valérie, Sonia, Laura, Liliane, Romaric, Mathieu, Vincent et Philippe** de m'avoir initié à la réanimation.

Merci à mes co-internes, **Anais, Agathe J, Agathe L, Laysa, Engie, Antoine, Arnaud, Nacim, Thimothée, Mickaël** pour votre enthousiasme permanent. Ce semestre est sans aucun doute un des meilleurs moments de mon internat.

Merci à **l'équipe paramédicale** pour votre patience et votre gentillesse.

A l'équipe du service d'infectiologie et maladies tropicales du CHU de Montpellier,

Merci à **Monsieur le Professeur Jacques Reynes, Monsieur le Professeur Vincent Le Moing, Corinne, Clotilde, Marie, Nathalie, David et Flavien** de m'avoir fait découvrir l'infectiologie.

Merci à mes co-internes, **Agathe, Anne-Sophie, Esra, Julie, Marion, Cédric et Jean Baptiste** pour ce très bon semestre passé en votre compagnie.

Merci à **l'équipe paramédicale** pour votre gentillesse et votre disponibilité.

A l'équipe du laboratoire d'immunologie du CHU de Nice,

Merci à **Madame le Docteur Ghislaine Bernard, Madame le Docteur Sylvia Benzaken, Madame le Docteur Muriel De Matteis, Madame le Docteur Monique Pourtein, Madame le Docteur Alessandra Rosenthal, Docteur Mylène Vivinus, Monsieur le Docteur Michel Tiochioni, Mathilde, Caroline** et **l'ensemble de l'équipe** de m'avoir très gentiment accueilli dans votre service et de m'avoir initié à l'activité de laboratoire et à l'immunologie.

Merci à mes co-internes, **Mathilde et Jonathan.**

Merci à **Vesna** de m'avoir encadré avec bonne humeur tout au long de ce semestre et de m'avoir appris à manipuler en laboratoire.

A l'équipe du GCS,

Merci pour votre accueil et vos conseils.

Aux personnes qui m'ont aidé pour ce projet,

Merci au **Docteur Olivia Gilbert**, au **Docteur Jonathan Broner** et au **Docteur Sébastien Jugant** pour votre disponibilité.

Merci à **Alexis** pour ton aide ainsi que pour ta patience face à toutes mes questions

A l'équipe de la plateforme RHEM de l'IRCM de Montpellier,

Merci pour leur aide précieuse dans la réalisation de ce travail. Un merci tout particulier au **Docteur Nelly Pirot.**

A mes amis,

Merci à mes amis de Carcassonne, **Laura, Laurie, Clément, Aurélien, Victor et Jean Christophe**, à mes amis du collège/lycée, **Agathe, Fanny, Coralie, Julie Gaëlle, Alexis, Jean Sébastien, Sérène** et à mes amis d'ailleurs **Marion, Manon, Nelly, Julien, Antoine, Fabien, Rémi, Charlotte, Thibault** pour tous ces bons moments partagés avec vous.

Merci, à **Caro, Lolo texto et Estellou** pour tous ces moments fabuleux qu'on a passés ensemble mais aussi pour les moments moins drôles qui font la richesse de notre amitié. Je ne vous oublie pas malgré la distance.

Merci à **Geoffrey** pour ces soirées dégustation de vin/Goldfish et ces réveillons du jour de l'an mémorables.

Merci à **Fanny** de m'avoir accompagné dans ces voyages un peu partout en Europe et pour avoir rendu la première année de médecine plus agréable.

Merci à **Audrey** de m'avoir fait passer des moments inoubliables lors de nos escapades en Guyane et en Australie.

Merci à **Sabina** pour ta bonne humeur transmissible.

Merci à **Marie** pour tout ce que tu m'as transmis, pour ton encadrement et ton amitié. Travailler avec toi est un vrai plaisir. Sois assurée de toute ma reconnaissance et de ma sincère amitié. Je vous souhaite à toi, JB et Gabriel, beaucoup de bonheur pour la suite.

Merci à mes amis et copains de sous colle, **Caroll, Quentin et François** pour votre soutien et ces soirées de révisions endiablées.

Merci à mes amis et anciens co-externes de Montpellier, **Betty, Marion S, Laurie, Lorène, Robin, Lorène** et **Marion L** pour ces belles années d'externat

Merci à mes amis de colo et principalement **Alice, Aurélia** et **Fanny** avec qui j'ai passé des moments merveilleux aux quatre coins de monde.

Merci à **Sophie** pour votre gentillesse et votre écoute.

Un grand merci à **Anne** et à **Natacha** d'avoir pris le temps de relire ce travail.

A ma famille,

A **mes parents**. Je suis conscient de tous les sacrifices que vous avez faits pour moi et c'est en grande partie grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui. Je ne trouverai jamais de mots assez puissants vous exprimer ma reconnaissance et mon amour. Merci de votre soutien inconditionnel. Merci pour toutes les belles valeurs que vous m'avez enseignées. Merci pour votre amour sans limite.

A **mamie Rose**, j'aurais tant aimé que tu puisses être encore là. Je te remercie pour tous ces souvenirs d'enfance heureux, pour tous ces moments remplis de joie, pour ton amour sans fin. Merci d'avoir été une grand-mère et une femme exceptionnelle.

A **papi Elie**, merci d'avoir toujours été aussi bienveillant avec moi, merci pour ta tolérance lorsqu'on faisait des bêtises avec Elodie. Je sais que tout n'est pas toujours facile mais sache que je serai toujours là et que je suis fier de toi.

A **mamie Renée**, merci pour ces souvenirs inoubliables en vacances au bord de la mer, à Ax ou à Sallèle. Merci pour ton amour et pour ton soutien.

A **papi Gérard**, merci pour tous ces moments de bonheur que tu m'as fait vivre à la vigne, à la chasse aux champignons ou à la pêche.

A mes sœurs **chacha** et **nono**, merci pour tout ce qu'on a partagé et merci pour votre soutien. Vous avez toujours été là pour m'aider et m'encourager. Je suis fier de voir ce que vous êtes devenues, je suis fier d'être votre frère.

A **Elodie**, merci pour ces moments de joie, de bonne humeur et de rire. Je n'oublierai jamais tous ces moments passés avec toi. Je te souhaite beaucoup de bonheur dans ta petite famille.

A **Mathilde** et **Vanessa** (les coquinettes), un grand merci pour tout ce qu'on a partagé ensemble depuis notre enfance. On trinquera ça à notre cocktail roumain maison.

A **Chantal, Cilia, Colette, Ingrid, Marie Christine, Rémy, Serge, Bastien, Daniel, Marie-Line, Raymond** et **Adeline**, merci pour tous ces bons moments, pour votre soutien et votre présence au cours de toutes ces années.

Merci à **Sydney** car tu es aussi un membre de la famille.

A toi,

Pour ton soutien indéfectible.

Pour tous ces doutes que tu dissipes.

Pour la joie et la légèreté que tu insuffles dans ma vie.

Pour le bonheur d'être à tes côtés.

Pour ton amour.

Merci

Table des matières

ABREVIATIONS.....	25
I. INTRODUCTION.....	27
I.1. Épidémiologie et présentation clinique	27
I.2. Critères diagnostiques	27
I.2.1. Microscopie optique.....	28
I.2.2. Microscopie à fluorescence.....	29
I.2.3. Microscopie électronique	29
I.3. Étiologies	29
I.4. Physiopathologie	30
I.4.1. Modèles expérimentaux	31
I.4.2. Premières cibles antigéniques impliquées dans la glomérulonéphrite extra-membraneuse chez l'Homme	32
I.4.3. Principales cibles antigéniques impliquées dans la glomérulonéphrite extra-membraneuse primitive chez l'Homme	33
I.4.4. Cibles antigéniques impliquées dans les glomérulonéphrites extra-membraneuses secondaires.....	35
I.4.5. Rôle des immunoglobulines	35
I.4.6. Rôle du complément.....	35
I.5. Évolution naturelle	41
I.5.1. Glomérulonéphrite extra-membraneuse primitive	41
I.5.2. Glomérulonéphrite extra-membraneuse secondaire	42
I.6. Traitement	42
I.6.1. Glomérulonéphrite extra-membraneuse primitive	42
I.6.2. Glomérulonéphrite extra-membraneuse secondaire	43
I.7. Facteurs pronostiques	43
I.7.1. Glomérulonéphrite extra-membraneuse primitive	43
I.7.2. Glomérulonéphrite extra-membraneuse secondaire	45
I.8. Intérêt et objectifs de l'étude	46
II. MATERIELS ET METHODES.....	47
II.1. Patients.....	47
II.2. Analyse histologique.....	47
II.2.1. Analyse histologique standard	48
II.2.2. Marquage PLA2R1, C4d et C5b-9.....	48
II.2.3. Interprétation histologique	48
II.3. Collection des données clinico-biologiques	48
II.4. Critères de jugement	49
II.4.1. Critère de jugement principal.....	49
II.4.2. Critères de jugement secondaires	50
II.5. Analyse statistique	50

III. RESULTATS	51
III.1. Patients	51
III.1.1. Caractéristiques clinico-biologiques des patients.....	52
III.1.2. Traitements instaurés et réponses thérapeutiques.....	53
III.2. Caractéristiques histologiques	55
III.2.1. Caractéristiques histologiques standards.....	55
III.2.2. Positivité des dépôts de PLA2R1.....	55
III.2.3. Positivité et localisation des dépôts de C4d et C5b-9	55
III.3. Caractéristiques des patients selon le marquage glomérulaire C5b-9	58
III.4. Profils évolutifs des patients selon le marquage glomérulaire C5b-9	60
III.4.1. Survie rénale selon le marquage glomérulaire C5b-9	60
III.4.2. Rémission selon le marquage glomérulaire C5b-9.....	63
IV. DISCUSSION	66
V. BIBLIOGRAPHIE	71
VI. SERMENT	82

ABREVIATIONS

ADICAP : association pour le développement de l'information en cytologie et anatomie

ADN : acide désoxyribonucléique

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

ARA2 : antagoniste de récepteur de l'angiotensine 2

BSA : *bovin serum albumin* (albumine sérique bovine)

C4bp : *C4 binding protein*

CHU : centre hospitalier universitaire

CKD-EPI : *chronic kidney disease - epidemiology collaboration*

CTLD : *C-type lectin domain*

Crry : *complement receptor 1-related protein/gene*

CR1 : *complement receptor type 1*

CysR : *cystein rich domain*

DAF : *decay accelerating factor*

ELISA : *enzyme-linked immunosorbent assay*

FIAT : fibrose interstitielle et atrophie tubulaire

FnII : fibronectine de type II

GBM (MBG) : *glomerular basement membrane* (membrane basale glomérulaire)

GEM : glomérulonéphrite extra-membraneuse

GvH : réaction du greffon contre l'hôte

HTA : hypertension artérielle

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

IF : immunofluorescence

Ig (A, G, M) : immunoglobuline (A, G, M)

IgG (1, 2, 3, 4) : immunoglobuline G (1, 2, 3, 4)

IHC : immunohistochimie

kDa : kilo dalton

MASP (1, 2, 3) : *mannose-binding protein-associated serine protease (1, 2, 3)*

MBL : *mannose binding lectin*

MCP : *membrane cofactor protein*

MO : microscopie optique

NEP : *neutral endopeptidase* (endopeptidase neutre)

NELL-1 : *neural epidermal growth factor-like 1*

PAC : pain à cacheter

PBR : ponction biopsie rénale

PLA2R1 : *phospholipase A2 receptor 1* (récepteur de la phospholipase A2)

THSD7A : *thrombospondin type 1 domain containing 7A* (thrombospondine de type 1 contenant le domaine 7A)

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

VHB : virus de l'hépatite B

VHC : virus de l'hépatite C

I. INTRODUCTION

I.1. Épidémiologie et présentation clinique

La glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM) est une maladie auto-immune rénale affectant le glomérule et plus précisément les podocytes, qui jouent un rôle clef dans le contrôle de la perméabilité du rein aux protéines. La GEM représente la première cause de syndrome néphrotique chez l'adulte caucasien non diabétique (30 % des syndromes néphrotiques). Il s'agit cependant d'une pathologie rare avec environ 1 300 et 10 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année respectivement en France et en Europe, soit une incidence annuelle en France entre 1.2 et 1.7 pour 100 000 habitants (1,2). La GEM peut être primitive ou secondaire à diverses pathologies. La GEM primitive est présente à tout âge, dans tous les groupes ethniques et chez les deux sexes. Toutefois, elle est plus fréquente chez l'homme caucasien (sexe-ratio de 2:1 en France) avec un pic d'incidence autour de 50-60 ans (1).

Cliniquement, la GEM peut se manifester par une protéinurie de débit variable. Cependant dans 80 % des cas, la présentation clinico-biologique initiale est un syndrome néphrotique (protéinurie > 3 g/24h et albuminémie < 30 g/l) (3). On retrouve également au diagnostic initial une hématurie microscopique dans 50 % des cas, une hypertension artérielle (HTA) dans 30 % à 50 % des cas et une altération de la fonction rénale dans 20 % des cas (3). La GEM se développe sur plusieurs mois, le syndrome néphrotique peut donc passer longtemps inaperçu.

I.2. Critères diagnostiques

Le diagnostic de GEM repose essentiellement sur la biopsie rénale avec réalisation systématique d'une analyse en microscopie optique et en immunofluorescence.

La GEM est caractérisée à l'analyse histologique par l'accumulation sur le versant extra-membraneux (sous-épithélial) de la membrane basale glomérulaire (MBG) de dépôts immuns que l'on peut mettre en évidence en immunofluorescence. Ces dépôts immuns sont responsables d'un épaissement et d'une expansion progressive de la membrane basale glomérulaire observable en microscopie optique.

I.2.1. Microscopie optique

En microscopie optique, les GEM sont classées en 4 stades, ces stades représentent les étapes successives d'un processus dynamique d'expansion de la membrane basale glomérulaire (figure 1) (4) :

- Stade I : les glomérules sont optiquement normaux, à ce stade le diagnostic repose essentiellement sur l'immunofluorescence ;
- Stade II : la membrane basale glomérulaire présente un aspect spiculé ;
- Stade III : la membrane basale glomérulaire présente un aspect en chaînettes ou en doubles contours ;
- Stade IV : la membrane basale glomérulaire présente un aspect nettement épaissi avec souvent des lésions glomérulaires fibreuses segmentaires.

Classiquement, il n'y a pas de prolifération cellulaire hormis dans certaines formes de GEM secondaires.

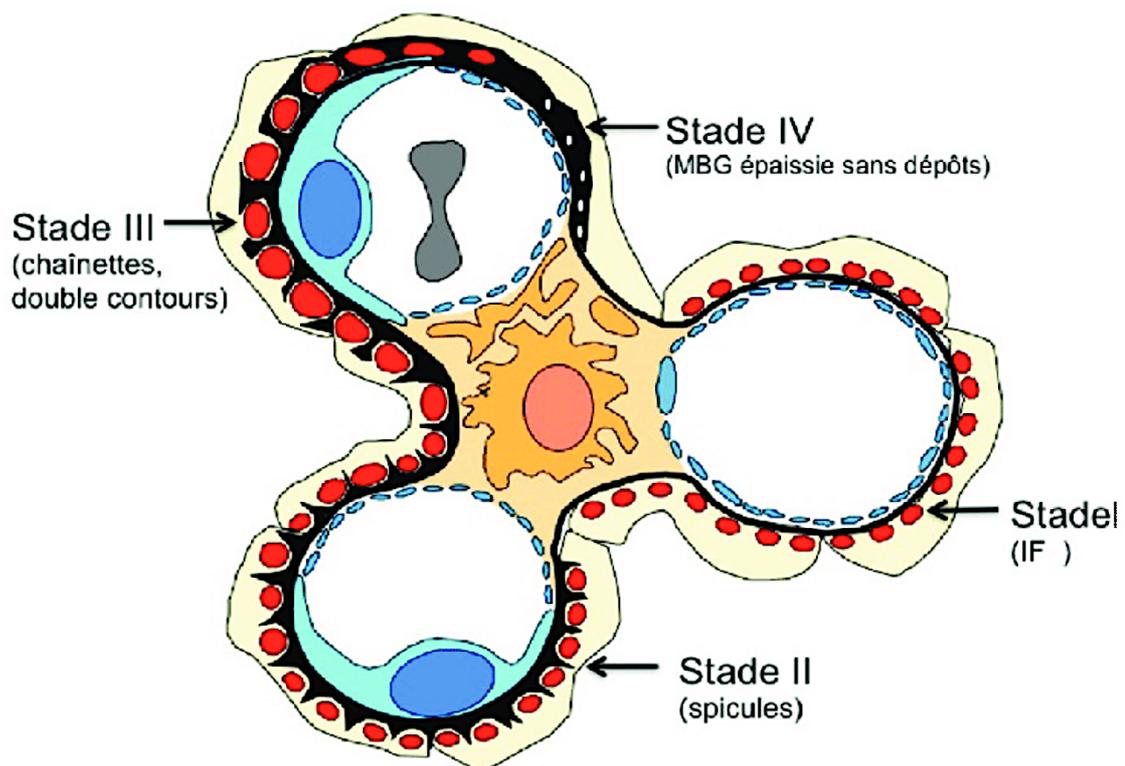


Figure 1. Classification histologique de la glomérulonéphrite extra-membraneuse en microscopie optique, d'après Pozdizk *et al*, *Rev Med Brux*, 2015 (5).

1.2.2. Microscopie à fluorescence

En immunofluorescence, il existe dès le stade I des dépôts granuleux extra-membraneux constitués principalement d'immunoglobulines G (IgG) et de complément.

Dans le stade IV, l'immunofluorescence est classiquement négative du fait de la résorption des dépôts immuns.

L'immunofluorescence, par l'étude des sous-classes d'IgG et de la localisation des dépôts immuns, est également utile au diagnostic étiologique. Dans les formes primitives les IgG sont principalement des IgG4, alors que dans les formes secondaires les IgG sont majoritairement des IgG1, IgG2 ou IgG3 (6–9). Dans les formes secondaires, il peut y avoir en plus des dépôts immuns extra-membraneux, des dépôts immuns mésangiaux et/ou sous endothéliaux.

1.2.3. Microscopie électronique

Le recours à la microscopie électronique n'est pas indispensable au diagnostic. Si une analyse en microscopie électronique est réalisée, elle peut mettre en évidence des dépôts denses aux électrons (correspondant aux dépôts d'IgG) à localisation sous-épithéliale, une expansion de la membrane basale glomérulaire entre les dépôts et une fusion des pédicelles des podocytes (10).

1.3. Étiologies

La GEM peut être primitive (80 % des cas) ou secondaire à différentes étiologies auto-immunes, infectieuses, néoplasiques ou iatrogènes (tableau 1) (11).

Les stratégies thérapeutiques étant différentes entre les GEM primitives et secondaires, la recherche d'une étiologie secondaire est fondamentale et fait appel, en plus de l'examen clinique et de l'interrogatoire, à des examens radiologiques, endoscopiques et biologiques.

Néanmoins, cette distinction entre forme primitive et secondaire n'est pas toujours simple. Lorsque l'on suspecte une forme secondaire, il peut être difficile de faire la part des choses entre une association fortuite de deux maladies et un vrai lien de causalité. Le diagnostic de certitude de GEM secondaire ne se pose alors que rétrospectivement, une fois que le traitement étiologique de la maladie supposée causale a induit une rémission de la symptomatologie néphrologique.

Tableau 1. Principales étiologies des glomérulonéphrites extra-membraneuses secondaires, d'après Dahan, Rev Med Int, 2016 (11)

<i>Maladies auto-immunes</i>
Lupus érythémateux disséminé
Syndrome de Goujerot-Sjögren
Thyroïdite d'Hashimoto
Cirrhose biliaire primitive
Sarcoïdose
<i>Infections</i>
Hépatite B
Hépatite C
Syphilis
Lèpre
Filariose
Paludisme
<i>Médicaments</i>
Sels d'or
D-pénicillamine
Captopril
Sels de mercure
Anti-inflammatoires non stéroïdiens
<i>Néoplasies</i>
Adénocarcinome (sein, poumon, prostate, colôn, estomac, pancréas, foie)
Mélanome
Lymphome non hodgkinien

1.4. Physiopathologie

Nous l'avons vu, la GEM se caractérise histologiquement par l'accumulation de dépôts immuns sur le versant externe de la membrane basale glomérulaire. Trois mécanismes ont été proposés afin d'expliquer la formation des dépôts (figure 2) (12,13):

- Des complexes immuns circulants formés en amont viennent se déposer sur la membrane basale glomérulaire (colonne A), ce qui est le cas principalement dans les GEM secondaires comme la GEM lupique ou la GEM secondaire à une néoplasie ;
- Des anticorps circulants viennent se fixer *in situ* sur des antigènes podocytaires (colonne B), ce qui est le cas principalement dans les GEM primitives mais également dans certaines GEM secondaires comme la GEM lupique ;
- Un antigène extra-glomérulaire vient se « planter » sur la membrane basale glomérulaire avec formation secondaire de complexes immuns *in situ* (colonne C), ce qui est le cas dans la GEM avec anticorps anti-albumine sérique bovine cationique ou dans la GEM secondaire au virus de l'hépatite B (VHB) et la GEM secondaire à une néoplasie.

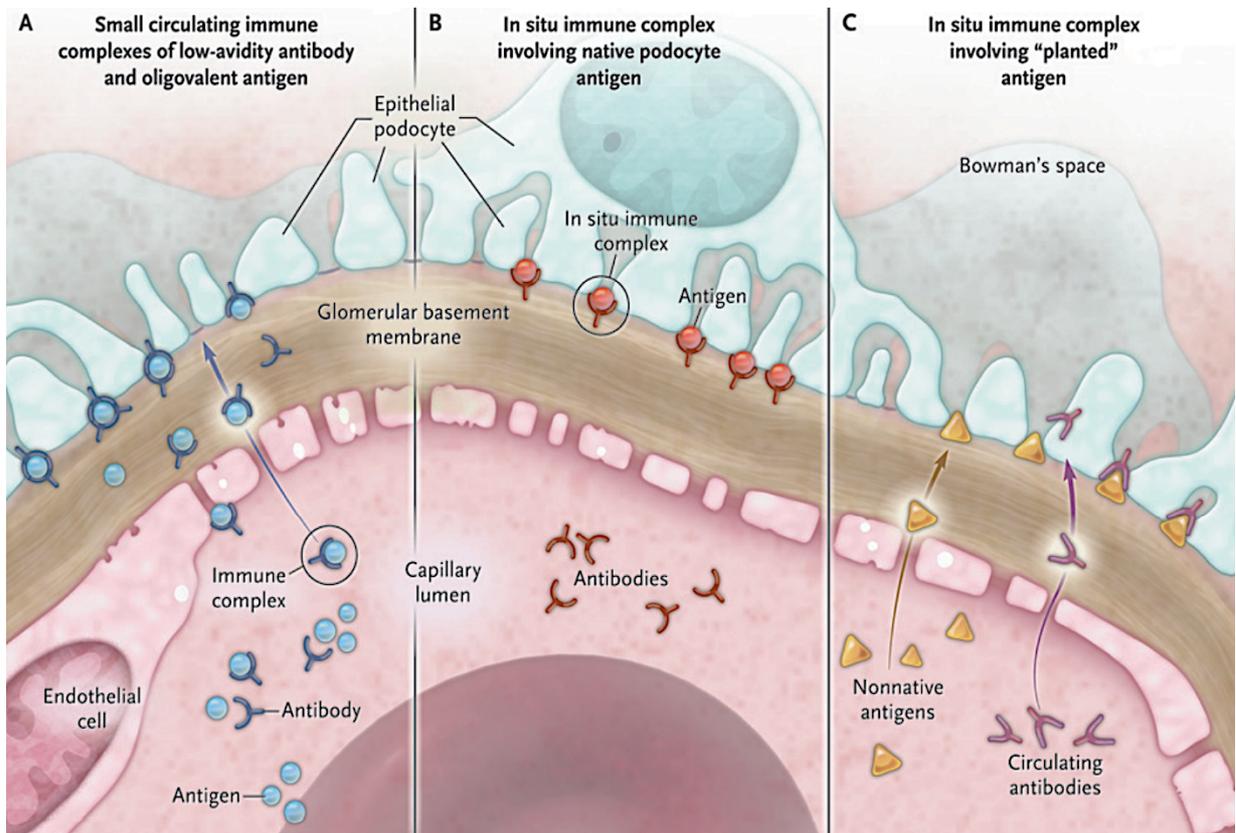


Figure 2. Les trois mécanismes supposés impliqués dans la formation des complexes immuns à l'origine de la glomérulonéphrite extra-membraneuse, d'après Glasscock *et al*, *NEJM*, 2009 (12).

I.4.1. Modèles expérimentaux

Néphrite de Heymann

Une grande partie de la compréhension de la physiopathologie de la GEM chez l'Homme découle du modèle de Heymann. En 1959, ce dernier a développé chez le rat un modèle de néphrite induite par immunisation contre une préparation antigénique de bordure en brosse du tube contourné proximal (dénommée Fx1A). En quelques semaines, les animaux présentaient une protéinurie importante ainsi qu'à l'analyse histologique des lésions glomérulaires proches de celles observées dans la GEM humaine (14). En 1968, Edgington *et al* ont suggéré que la maladie était secondaire aux dépôts dans les glomérules, de complexes immuns circulants antigènes/anticorps, en raison de la présence simultanée dans le sérum et dans les dépôts glomérulaires des antigènes Fx1A et des anticorps correspondants (15). Ensuite, Couser *et al* ont démontré en perfusant des reins de rats isolés et *ex vivo*, que les dépôts immuns extra-membraneux n'étaient pas dus à la séquestration de complexes immuns circulants mais se formaient *in situ* suite à la liaison d'un anticorps circulant à un antigène podocytaire intrinsèque (16). L'identification de la mégaline comme cible antigénique dans ce modèle n'est

réalisée qu'en 1982 (17). Par la suite, il a été démontré que plusieurs épitopes différents sur la mégaline pouvaient être reconnus par les anticorps et qu'il existait un phénomène d'étalement intramoléculaire des épitopes ou *spreading* épitopique au cours de la progression de la maladie (18). La mégaline est absente du glomérule humain, et n'est donc pas impliquée dans la physiopathologie de la maladie chez l'Homme.

Bien que la mégaline ne soit pas un antigène cible dans la GEM humaine, cette série d'études a permis de mieux comprendre la pathogénèse de la GEM humaine, en suggérant notamment, que les auto-anticorps se lieraient à des antigènes podocytaires intrinsèques pour former des complexes immuns extra-membraneux *in situ*. Ainsi, l'identification d'antigènes podocytaires candidats chez l'Homme a fait l'objet de nombreuses autres études.

Néphrite secondaire à l'administration d'albumine sérique bovine cationique

Un modèle alternatif à celui de Heymann a été décrit par Border *et al* en 1982 chez le lapin (19). Il s'agit d'un modèle d'antigène planté. Les expériences étaient basées sur l'hypothèse que la charge électrique d'un antigène pourrait être un facteur déterminant dans la formation des dépôts extra-membraneux, compte tenu de l'électronégativité de la membrane basale glomérulaire. En administrant à des lapins de l'albumine sérique bovine ou *bovin serum albumin* (BSA) neutre, chargée négativement (anionique) ou positivement (cationique), ils ont mis en évidence que les animaux immunisés avec de la BSA cationique présentaient des dépôts extra-membraneux d'IgG et de complément plus abondants et précoces que les animaux immunisés avec de la BSA anionique ou neutre. La protéinurie était également plus abondante chez les animaux immunisés avec la BSA cationique.

1.4.2. Premières cibles antigéniques impliquées dans la glomérulonéphrite extra-membraneuse chez l'Homme

Endopeptidase neutre

Ce n'est qu'en 2002 qu'est identifiée la première cible antigénique podocytaire impliquée dans une GEM chez l'Homme, l'endopeptidase neutre ou *neutral endopeptidase* (NEP) (20). Il s'agit d'une forme de GEM anténatale due au passage transplacentaire d'anticorps anti-NEP provenant de mères génétiquement déficientes en NEP qui ont été allo-immunisées lors d'une grossesse antérieure. Les anticorps anti-NEP transmis *in utero* fixent la NEP présente sur les podocytes fœtaux induisant une GEM chez le nouveau-né qui est non déficient en NEP.

Albumine de sérum bovin cationique

En 2011, ont été rapportés des cas de GEM chez l'Homme secondaires à des anticorps anti-BSA (21). La BSA cationique est une protéine du lait de vache qui peut passer la barrière intestinale et entraîner la formation d'anticorps anti-BSA. La BSA cationique, puis les anticorps anti-BSA, viennent se déposer sur la membrane basale glomérulaire qui est chargée négativement aboutissant à une GEM.

Les GEM secondaires à un déficit en NEP ou à des anticorps anti-BSA restent des observations exceptionnelles chez l'Homme.

1.4.3. Principales cibles antigéniques impliquées dans la glomérulonéphrite extra-membraneuse primitive chez l'Homme

Au cours des dernières années, des avancées importantes ont été réalisées dans la compréhension des bases immunologiques de la GEM primitive, et plusieurs antigènes podocytaires cibles ont été identifiés.

Le récepteur de la phospholipase A2 de type 1

La principale cible antigénique dans la GEM primitive chez l'Homme a été identifiée en 2009 par Beck *et al* (22). Ces derniers ont mis en évidence, en utilisant une technique de western blot d'extraits de glomérules sains, que 70 % des séra des patients atteints de GEM primitive réagissaient contre une protéine de 185 kDa. Une analyse complémentaire en spectrométrie de masse a conduit à l'identification du récepteur de la phospholipase A2 de type 1 (PLA2R1), une protéine présente physiologiquement dans le glomérule humain au niveau du podocyte, mais dont le rôle n'est pas encore clairement établi. Dans plusieurs cohortes supplémentaires, les anticorps anti-PLA2R1 étaient présents dans 57 à 82 % des GEM primitives (23–28).

Actuellement, la recherche des anticorps anti-PLA2R1 dans le sérum peut se faire par immunofluorescence indirecte ou par une méthode ELISA (29).

Les anticorps anti-PLA2R1 sont très spécifique de la GEM primitive (30). Certains auteurs proposent même de se passer sous certaines conditions de la biopsie rénale pour le diagnostic initial de GEM primitive si la recherche des anticorps anti-PLA2R1 dans le sérum est positive (31,32).

La recherche de l'antigène PLA2R1 directement sur la biopsie, par immunohistochimie ou par immunofluorescence, est un autre moyen d'identifier les GEM primitives associées à des

anticorps anti-PLA2R1. Il s'agit d'un test plus sensible que la recherche des anticorps dans le sérum pour la détection de l'auto-immunisation anti-PLA2R1 (28,33). Le marquage PLA2R1 sur la biopsie rénale permet également de porter le diagnostic en l'absence de sérum ou de façon rétrospective en cas de prélèvement sérique tardif avec négativation des anticorps suite à la mise en place d'un traitement immunosuppresseur par exemple (28,34).

Le PLA2R1 n'étant pas exprimé chez le rongeur, il n'a pas pu être réalisé directement d'expérience de néphrite induite par la perfusion d'anticorps anti-PLA2R1 afin d'étudier la pathogénicité *in vivo* des anticorps anti-PLA2R1. Cependant, deux études récentes ont démontrées *in vitro* et *in vivo* que les anticorps anti-PLA2R1 étaient pathogènes. Dans un modèle *in vitro*, utilisant des cellules HEK293 sur-exprimant le PLA2R1 et une technique de mesure de la cytotoxicité par immunofluorescence, les anticorps anti-PLA2R1 étaient cytotoxiques en présence de complément (35). Dans un modèle *in vivo*, utilisant des souris mutées exprimant le PLA2R1 au niveau podocytaire, l'administration d'anticorps anti-PLA2R1 induisait une protéinurie ainsi qu'une GEM histologique (36).

La thrombospondine de type 1 contenant le domaine 7A

En 2014, a été identifiée une nouvelle cible antigénique podocytaire impliquée dans 3 à 5 % des GEM primitives chez l'Homme, la thrombospondine de type 1 contenant le domaine 7A (THSD7A) (37). La THSD7A est aussi impliquée dans certaines GEM paranéoplasiques (38,39).

Le diagnostic peut être réalisé via la recherche des anticorps dans le sérum par immunofluorescence indirecte ou par une méthode ELISA et par immunofluorescence ou immunohistochimie sur la biopsie rénale (40).

Contrairement au PLA2R1, la THSD7A est présente dans le glomérule des rongeurs (41). Ainsi, Tomas *et al* ont pu démontrer que les anticorps anti-THSD7A étaient pathogènes *in vivo* en induisant une GEM chez la souris suite à l'administration d'anticorps anti-THSD7A (42).

A eux deux, les anticorps anti-PLA2R1 et anti-TSHD7A sont donc impliqués dans près de 90 % des GEM primitives chez l'Homme (tableau 2) (3).

Tableau 2. Interprétation des anticorps sériques et du marquage antigénique glomérulaire dans la glomérulonéphrite extra-membraneuse primitive, d'après Couser, *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017 (3).

Serum Antibody (±)	Glomerular Antigen (±)	Percent of Patients Who Underwent Biopsy, %	Diagnosis
Anti-PLA2R (+)	PLA2R (+)	70	PLA2R-mediated PMN (active)
Anti-PLA2R (-)	PLA2R (+)	15	PLA2R-mediated PMN (inactive)
Anti-THSD7A (+)	THSD7A (+)	3-5	THSD7A-mediated PMN (active)
Anti-THSD7A (-)	THSD7A (+)	Unknown	THSD7A-mediated PMN (inactive)
Anti-PLA2R/THSD7A (-)	PLA2R/THSD7A (-)	10	Non-PLA2R/THSD7A-mediated (pathogenesis unknown)

Autres cibles antigéniques

Plus récemment, d'autres cibles antigéniques ont été identifiées : la superoxyde dismutase, l'aldose réductase et l' α -enolase (des antigènes intracytoplasmiques) (43,44), le *neural epidermal growth factor-like1 protein* (NELL-1) (45), la sémaphorine 3B (46) et le facteur H (47). Mais pour le moment, la prévalence exacte des GEM primitives liées à ces antigènes est inconnue. Toutes ces découvertes récentes suggèrent que d'autres cibles antigéniques restent à découvrir.

1.4.4. Cibles antigéniques impliquées dans les glomérulonéphrites extra-membraneuses secondaires

Contrairement à la GEM primitive où les cibles antigéniques sont des antigènes podocytaires, les mécanismes associés aux formes secondaires sont plus variés et semblent impliquer principalement des antigènes extra-glomérulaires avec des phénomènes de dépôt de complexes immuns circulants ou des phénomènes d'antigène planté.

1.4.5. Rôle des immunoglobulines

Les dépôts d'IgG entraînent une activation locale du complément aboutissant à des lésions de la barrière de filtration glomérulaire. Les anticorps pourraient également avoir un rôle physiopathologique direct, en bloquant l'activité des antigènes cibles, en entraînant des modifications du cytosquelette, ou en activant des cascades intracellulaires (42,48-50).

1.4.6. Rôle du complément

Le système du complément appartient à l'immunité innée et est composé de protéines activées séquentiellement dans une cascade enzymatique complexe finement régulée (51,52). Il joue un rôle essentiel dans la protection de l'hôte face aux infections. Néanmoins, le système du

complément est également impliqué dans la physiopathologie de nombreuses maladies auto-immunes (53), notamment de nombreuses glomérulopathies (54–56). Il existe trois voies effectrices du complément i) la voie classique, ii) la voie des lectines et iii) la voie alterne. Ces voies sont toutes activées par des stimulus différents.

La voie classique

L'activation de la voie classique est initiée par la fixation du C1q à un de ses ligands. Parmi ceux-ci, les principaux sont les domaines CH2 du fragment constant des immunoglobulines IgG1, IgG2 et IgG3 ainsi que le domaine CH4 des immunoglobulines IgM. Le C1q appartient à un complexe où il est associé à deux sérines protéases : C1r et C1s. Sa fixation à un de ses ligands entraîne l'activation de C1r, qui clive et active ainsi C1s. Le composant C1s activé clive alors la protéine C4 présente dans le plasma en un petit fragment C4a libéré dans le plasma, et un fragment majeur C4b qui se fixe à la surface cible activatrice. La protéine C2 présente dans le plasma, peut alors s'associer au C4b et être à son tour clivée par le composant C1s en un fragment C2a, qui reste associé au C4b, et un fragment C2b libéré dans le plasma. Ainsi se trouve formé sur la surface cible activatrice le complexe C4b2a, dénommé C3 convertase classique car il a la capacité de cliver le C3.

La voie des lectines

La voie des lectines est activée par les structures carbohydrates des micro-organismes ou des ligands endogènes tels que les immunoglobulines IgA ou IgM. Ces structures sont reconnues par la protéine MBL (*mannan binding lectin*) qui s'associe à des sérines estérases appelées MASP 1, 2 et 3 (*mannan-associated serin protease*). Les MASP activées acquièrent la capacité de cliver les protéines C4 et C2. Il s'ensuit la formation d'une C3 convertase identique à celle formée suite à l'activation par la voie classique : C4b2a.

La voie alterne

La voie alterne est en permanence activée du fait d'une hydrolyse spontanée du C3. Cette activation permanente permet une réaction immédiate de l'organisme contre les agents pathogènes, en générant constamment de petites quantités de C3b. Si le C3b ne rencontre pas une surface activatrice capable de le fixer puis de recruter le facteur B (tel qu'un agent pathogène), il est rapidement inactivé par un système complexe de régulation. Cependant, s'il rencontre une surface activatrice, il peut s'associer au facteur B. Cette association induit un changement de conformation du facteur B permettant son clivage par une sérine protéase, le

facteur D. Le facteur B est ainsi clivé en fragment Ba libéré dans le plasma, et en fragment Bb qui associé avec le C3b forme la C3 convertase alterne : C3bBb. Cette enzyme clive le C3 en C3a, une anaphylatoxine, et une nouvelle molécule de C3b. La C3 convertase alterne est un complexe enzymatique labile qui est stabilisé en association avec de la properdine.

La voie finale commune

Les trois voies d'activation du système du complément aboutissent au clivage du C3. Il s'ensuit la formation d'une C5 convertase permettant le clivage de C5 en C5a, une anaphylatoxine, et en C5b. Le C5b ainsi formé peut s'associer à du C6, puis à du C7 et du C8 pour former le C5b-8 un complexe dit «sublytique», qui commencera à s'ancrer dans la membrane plasmique de la cellule cible. Le C5b-8 peut ensuite s'associer à plusieurs molécules de C9, qui en se polymérisant vont former un pore membranaire permettant la lyse osmotique de la cellule cible : le complexe d'attaque membranaire ou C5b-9.

Autres fonctions du complément

Outre la formation du complexe d'attaque membranaire, le système du complément possède d'autres mécanismes d'action :

- Formation d'anaphylatoxines (C3a et C5a) qui contribuent au recrutement des cellules inflammatoires (51,52) ;
- Opsonisation par le C3b qui facilite la phagocytose de la cible (agents pathogènes, complexes immuns, antigènes ou corps apoptotiques) par les cellules du système immunitaire (51) ;
- Modulation de la réponse immunitaire adaptative en favorisant i) la phagocytose par les cellules présentatrices d'antigène ii) l'activation des lymphocytes B et iii) l'activation des lymphocytes T (51,57,58).

La régulation du complément

Le complément est un système complexe qui nécessite une régulation étroite afin d'éviter une agression des cellules hôtes. Il est régulé par des nombreuses protéines (51,52,59). Parmi elles, le C1-inhibiteur qui empêche l'activation du complexe C1 ; le facteur I et ses cofacteurs (C4 binding protein ou C4bp, facteur H, complement receptor 1 ou CR1 et membrane cofactor protein ou MCP) qui permettent le clivage de C3b en C3bi puis en C3dg et de C4b en C4d ; la C4bp qui permet la dégradation du C4b en C4d via le facteur I et accélère la dissociation de la C3 convertase

classique ; le facteur H qui permet le clivage du C3b via le facteur I, qui inhibe la fixation de facteur B sur le C3b et favorise la dissociation de la C3 convertase alterne ; Le *complement receptor 1* (CR1) qui permet le clivage du C3b et de C4b via le facteur I et qui accélère la dissociation des C3 et C5 convertases ; la protéine *decay accelerating factor* ou DAF qui est un inhibiteur des C3 et C5 convertases et le CD59 ainsi que la protéine S qui empêchent la formation du complexe d'attaque membranaire.

Le complément dans les modèles expérimentaux de glomérulonéphrite extra-membraneuse

L'implication du complément dans la GEM est connue depuis longtemps grâce aux modèles expérimentaux.

Il a été démontré dans des modèles de néphrite de Heymann, que la déplétion en C3 – induite par injection de venin de cobra – prévenait le développement des dépôts glomérulaires de C3 et de C5b-9 ainsi que l'apparition de la protéinurie malgré la présence de dépôt glomérulaire d'IgG (60,61). Dans un modèle de néphrite de Heymann utilisant des reins de rats isolés *ex vivo*, il a été démontré que, les reins perfusés avec du plasma déficient en C6 et/ou en C8 ne développaient pas de protéinurie significative contrairement aux reins perfusés avec du plasma non déficient en C6 et en C8 (62).

La voie alterne semble jouer un rôle important dans la physiopathologie de ce modèle. En effet, dans une étude une déficience en facteur B prévenait le développement de la protéinurie et des dépôts glomérulaires de complément (63).

Toujours dans le modèle de néphrite de Heymann, en plus de l'immunisation contre la mégaline, les rats immunisés par les préparations antigéniques de bordure en brosse Fx1A développent aussi des anticorps contre une protéine régulatrice du complément, le *complement receptor 1-related protein/gene* (Crry), l'équivalent pour les rongeurs du CR1 humain. Ces anticorps ont pour effet de neutraliser l'action inhibitrice du Crry et permettent donc une amplification de la cascade du complément. Chez ces rats, la déplétion des anticorps anti-Crry prévenait la formation des dépôts glomérulaires de C3 ainsi que l'apparition de la protéinurie. La réadministration des anticorps anti-Crry entraînait l'apparition de la protéinurie (64). Ces résultats suggèrent que l'activité de la maladie dans ce modèle pourrait être liée à un déséquilibre entre les promoteurs et les inhibiteurs de l'activité du complément.

Le complément dans la glomérulonéphrite extra-membraneuse chez l'Homme

Chez l'Homme, les preuves de l'activation du complément proviennent essentiellement d'observations cliniques. Il a été notamment démontré que les dépôts glomérulaires d'IgG sont quasi systématiquement associés à des dépôts de C3 et de C4d (le C4d est une molécule inactive traduisant le clivage du C4b par le facteur I) (9,65–67). La présence de C5b-9 dans les dépôts glomérulaires et dans l'urine des patients ayant une GEM est également décrite (9,68–73).

Les mécanismes exacts de l'activation du complément dans le GEM chez l'Homme ne sont pas encore clairement établis (74). Néanmoins, les 3 voies effectrices du complément semblent toutes être activées à différents degrés selon la nature de l'antigène et de la sous-classe d'IgG (figure 3).

La voie classique semble impliquée à moindre degré dans la GEM primitive. En effet, dans la GEM primitive les dépôts sont essentiellement (mais non exclusivement) constitués d'IgG4 (6–9). Or, les IgG4 sont connues pour ne pas pouvoir activer la voie classique du complément (75). De surcroît, la plupart des patients atteints de GEM primitive ont un niveau très faible ou indétectable de C1q dans les dépôts glomérulaires (9,76). La voie classique pourrait tout de même jouer un rôle dans la GEM primitive, au moins aux stades précoces de la maladie. En effet, il y aurait un changement des sous-classes d'immunoglobulines au cours de l'évolution de la GEM primitive. Les IgG1, pouvant activer la voie classique, seraient la sous-classe dominante à des stades précoces de la maladie alors que les IgG4, ne pouvant pas activer la voie classique, seraient prédominantes à des stades plus tardifs (77). Le rôle de la voie classique semble plus important dans les GEM secondaires, où les dépôts sont formés essentiellement d'IgG1 et IgG3 capables d'activer cette voie (75). Les dépôts de C1q, témoignant de l'activation de la voie classique, sont d'ailleurs très fréquents dans les formes secondaires, notamment dans les GEM lupiques.

L'implication de la voie des lectines est soutenue par la présence quasi permanente de C4d et, dans 43 à 75 % des cas de protéine MBL dans les dépôts glomérulaires des GEM primitives (9,65–67,78,79). De plus, il a été démontré que les IgG pouvaient activer la voie des lectines à la suite de modifications de leur glycosylation (80). L'activation de la voie des lectines ne semble cependant pas suffisante dans le développement de la GEM. En effet, il a été décrit un cas de GEM primitive chez un patient déficient en protéine MBL (81) et un autre cas chez un patient déficient en C4 (82).

Rôle du C5b-9 dans la physiopathologie de la glomérulonéphrite extra-membraneuse

Le C5b-9 forme un pore transmembranaire pouvant être à l'origine d'une lyse osmotique de la cellule cible. Cependant, le podocyte a la capacité d'endocyter le C5b-9 et de l'excréter dans les urines permettant ainsi une réparation rapide de la membrane cellulaire (87). La lyse osmotique du podocyte ne semble donc pas être le mécanisme principal à l'origine de l'apparition de la protéinurie dans la GEM. La formation de C5b-9 sur la membrane des podocytes peut être responsable par divers autres mécanismes d'une souffrance podocytaire et d'altérations de la barrière de filtration glomérulaire responsables de l'apparition de la protéinurie (88):

- Stimulation de la production d'espèces réactives de l'oxygène, à l'origine d'une altération du collagène de type IV de la membrane basale glomérulaire et de l'apoptose des podocytes (89,90) ;
- Stimulation de la production de protéases responsables d'altération des protéines de la membrane basale glomérulaire (91) ;
- Modifications du cytosquelette d'actine entraînant une distribution anormale des protéines du diaphragme de fente – principalement la néphrine – aboutissant au détachement des podocytes de la membrane basale glomérulaire et à leur excrétion dans les urines (92,93) ;
- Stimulation de la production de prostanoïdes via une stimulation de la cyclooxygénase-2 et activation de la phospholipase A2 responsables d'altération du réticulum endoplasmique (94,95) ;
- Stimulation de la production de composants de la matrice extracellulaire – notamment du collagène de type IV – à l'origine de l'aspect caractéristique de la membrane basale glomérulaire en microscopie optique (96) ;
- Surexpression de TGF- β , favorisant l'épaississement de la membrane basale glomérulaire ainsi que l'hypertrophie et l'apoptose des podocytes (97,98) ;
- Limitation de la prolifération cellulaire via des altérations de l'acide désoxyribonucléique (ADN) podocytaire et un blocage de la mitose en phase G2/M (99,100).

I.5. Évolution naturelle

I.5.1. Glomérulonéphrite extra-membraneuse primitive

L'évolution naturelle de la maladie est très variable. La plupart des études indiquent qu'une rémission spontanée se produit entre 40 % à 67 % des cas dans un délai de 3 à 8 ans (101–105).

Une étude a mis en évidence qu'en l'absence de traitement, 32 % des patients présentaient une insuffisance rénale au moins modérée et 12 % présentaient une insuffisance rénale terminale à 5 ans (105). En France selon le rapport REIN 2018, le taux d'incidence brut de l'insuffisance rénale chronique terminale due à la GEM primitive était de 1.4 cas par million d'habitants (soit 0.8 % de toutes les causes d'insuffisance rénale chronique terminale) (106).

I.5.2. Glomérulonéphrite extra-membraneuse secondaire

Chez les patients atteints de GEM secondaire l'évolution est variable en fonction de l'étiologie. Cependant, le traitement efficace de la maladie sous-jacente ou l'arrêt du médicament incriminé est habituellement nécessaire à l'obtention de la rémission du syndrome néphrotique.

I.6. Traitement

I.6.1. Glomérulonéphrite extra-membraneuse primitive

La prise en charge thérapeutique de la GEM primitive est controversée au vu de la toxicité potentielle des médicaments et de l'évolution lente et très variable de la maladie (107,108). Les recommandations actuelles préconisent dans un premier temps de prescrire un traitement néphroprotecteur par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA2) (109). L'utilisation d'un traitement immunosuppresseur est préconisé uniquement en cas de persistance d'un syndrome néphrotique au-delà de 6 mois, d'altération de la fonction rénale persistante au-delà de 6 mois ou d'apparition d'une complication sévère liée au syndrome néphrotique. Les traitements immunosuppresseurs recommandés actuellement, sont une association de corticoïdes et de cyclophosphamide ou les anticalcineurines (109).

Le rituximab ne fait pas encore partie des recommandations thérapeutiques actuelles, néanmoins, il est de plus en plus utilisé en pratique courante en première intention. Plusieurs études non randomisées rapportent un taux de rémission de la GEM primitive allant de 57 % à 89 % sous rituximab (110–112). L'étude GEMRITUX, comparant le rituximab au traitement symptomatique n'a pas montré de bénéfice significatif sur l'obtention d'une rémission à 6 mois. Cependant dans une étude post-observationnelle, le taux de rémission était plus important dans le bras recevant du rituximab après un suivi médian de 17 mois (113), démontrant que l'efficacité du rituximab est réelle mais retardée. De plus, dans l'étude GEMRITUX, la déplétion lymphocytaire à 6 mois induite par le rituximab n'était pas complète, pouvant suggérer que la posologie utilisée (deux injections de 375 mg/m² à deux semaines d'intervalles) était sous-optimale (113). Une étude plus récente a d'ailleurs montré que des posologies plus importantes de rituximab (deux injections de 1000 mg à 2 semaines d'intervalles) étaient associées à un taux

de rémission plus important (114). Enfin, dans une étude comparant le rituximab à la ciclosporine, le rituximab était aussi efficace que la ciclosporine pour induire la rémission à 12 mois, mais était supérieur à la ciclosporine pour le maintien de la rémission au-delà de 24 mois, sans qu'il n'y ait plus d'événement indésirable (115). Le rituximab semble donc avoir une balance bénéfice-risque favorable.

I.6.2. Glomérulonéphrite extra-membraneuse secondaire

Dans les formes secondaires, en plus du traitement symptomatique anti-protéinurique et anti-hypertenseur, le traitement repose principalement sur le traitement de la cause.

I.7. Facteurs pronostiques

I.7.1. Glomérulonéphrite extra-membraneuse primitive

Les données cliniques, biologiques et histologiques

Dans la GEM primitive, les principaux facteurs de progression de la maladie rénale sont l'âge au moment du diagnostic (notamment quand il est supérieur à 50 ans), le sexe masculin, une protéinurie élevée au diagnostic, une altération de la fonction rénale au diagnostic, la persistance d'une pression artérielle élevée et le degré de fibrose interstitielle à la biopsie (105,116,117).

La persistance d'une protéinurie de rang néphrotique et la persistance d'une élévation de la créatininémie six mois après le début de la prise en charge sont également associées au risque de développer une insuffisance rénale terminale (118,119). A partir de ces paramètres, un algorithme permettant de prédire le risque de progression vers la maladie rénale chronique (défini dans l'étude comme un DFG < 60ml/min/1.73m²) a été développé, il s'agit du Toronto Risk Score (119). Cependant ces paramètres biologiques de suivi sont imparfaits car ils peuvent également refléter des séquelles glomérulaires et non une glomérulopathie active.

Les marqueurs urinaires

Des études ont identifié des marqueurs urinaires pouvant prédire l'évolution péjorative de la maladie, tels que le C5b-9 urinaire (71–73), ainsi que la β 2-microglobuline et l' α 1-microglobuline (120). L'utilisation de ces marqueurs ne fait néanmoins pas partie de la pratique courante.

Le titre des anticorps anti-PLA2R1

Dans le cas des GEM avec anticorps anti-PLA2R1, le titre des anticorps est corrélé à l'activité de la maladie. En effet, les anticorps anti-PLA2R1 disparaissent habituellement au cours d'une

rémission spontanée ou induite par le traitement et réapparaissent lors d'une rechute (25). Dans plusieurs études, le titre des anticorps anti-PLA2R1 était également corrélé au pronostic de la maladie. Un titre élevé au diagnostic était associé à un taux plus faible de rémission spontanée (27,121–123) ou induite par le traitement immunosuppresseur (24). L'intervalle de temps entre l'introduction du traitement immunosuppresseur et la rémission était plus importante chez les patients ayant un titre d'anti-PLA2R1 élevé que chez ceux ayant un titre faible (121). De surcroît, un titre élevé au diagnostic était également associé à un risque plus important d'altération de la fonction rénale au long cours (26,124) et à un risque plus élevé d'apparition d'un syndrome néphrotique chez les sujets auparavant sub-néphrotiques (125). Cependant, le rôle pronostique du titre des anticorps anti-PLA2R1 au moment de la prise en charge n'est pas retrouvé dans toutes les études (126,127).

Le profil de reconnaissance épitopique des anticorps anti-PLA2R1

Le *spreading* ou étalement épitopique, désigne le développement d'une réponse immunitaire dirigée contre des épitopes distincts de l'épitope dominant, et ceci sans phénomène de réactivité croisée. Ces épitopes peuvent être situés sur le même antigène (*spreading* épitopique intramoléculaire) ou sur des antigènes adjacents (*spreading* épitopique intermoléculaire) (128).

Le PLA2R1 se compose d'un domaine riche en cystéine (CysR), d'un domaine de fibronectine de type II (FnII) et de huit domaines lectine de type C (CTL1 à CTL8). Tout comme avec la mégaline dans le modèle de néphrite de Heymann, il a été identifié plusieurs épitopes différents pouvant être reconnus par les anticorps anti-PLA2R1. Il s'agit des domaines CysR (l'épitope dominant), CTL1 et CTL7 (figure 4) (129).

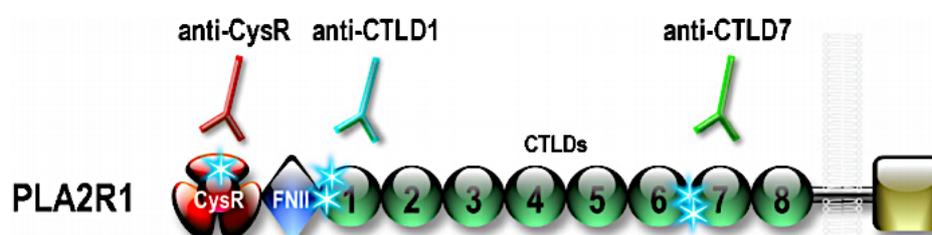


Figure 4. Caractérisation des domaines contenant les épitopes reconnus par les anticorps anti-récepteur de la phospholipase A2 de type 1 (PLA2R1), d'après Seitz-Polski et al, *Nephrol Ther*, 2017 (130)

Dans cette étude, 67 % des patients ayant une GEM associée à des anticorps anti-PLA2R1 avaient des anticorps dirigés contre CTLD1 et/ou CTLD7 en plus de l'épitope dominant CysR, définissant un *spreading* épitopique intramoléculaire. Les patients qui présentaient un *spreading* épitopique avaient une protéinurie au diagnostic plus importante, une moins bonne survie rénale ainsi qu'un taux de rémission spontanée plus faible en comparaison des patients qui ne présentaient pas de *spreading* épitopique (129). Le *spreading* épitopique était un facteur de risque indépendant de mauvais pronostic rénal (défini par la persistance d'une protéinurie > 4 g/g et/ou un DFG estimé par la formule CKD-EPI < 45 ml/min/1.73m² à la fin du suivi) ainsi que d'échec thérapeutique (129,131). Actuellement, l'étude du profil de reconnaissance épitopique de nos patients ne fait pas encore partie de la pratique courante dans tous les centres.

Le marquage PLA2R1 glomérulaire

Il n'existe que peu d'études ayant cherché à établir le rôle pronostique du marquage glomérulaire PLA2R1. Par ailleurs, ces études sont contradictoires. A titre d'exemple, deux méta-analyses récentes donnent des résultats opposés (132,133).

Le complément

Il n'existe que peu de travaux ayant étudiés le rôle pronostique du complément dans la GEM. Plusieurs travaux ont identifié le C5b-9 urinaire comme facteur pronostique (71–73). Yang *et al* ont montré que chez des patients présentant une GEM primitive avec des anticorps (de type IgG4) anti-PLA2R1 persistants 18 mois après le diagnostic, des faibles taux sériques de certaines protéines du complément (MASP-1, MBL, fragment Ba, fragment Bb et C5a) à 18 mois étaient des facteurs d'évolution vers la rémission complète à 18 mois (134). Plus récemment, une étude a également montré qu'un faible taux sérique de C5a au diagnostic était associé avec la rémission à 12 mois dans la GEM primitive (135). Cependant, le dosage de ces marqueurs ne se fait pas en routine.

1.7.2. Glomérulonéphrite extra-membraneuse secondaire

Contrairement aux GEM primitives, il n'existe pas de marqueur pronostique reconnu dans les formes secondaires de GEM. Le pronostic dépend essentiellement de l'étiologie ainsi que de sa prise en charge. Dans la GEM lupique, le pronostic est meilleur que dans les formes prolifératives de néphropathie lupique (136,137). Dans les formes secondaires au VHB, l'évolution est souvent défavorable malgré le traitement antiviral (138). Dans les formes secondaires aux néoplasies, la prise en charge carcinologique permet habituellement la rémission du syndrome néphrotique.

Cependant, Lefaucheur *et al* ont montré que chez 12 patients ayant bénéficié d'un traitement permettant une rémission carcinologique complète seulement 9 présentaient également une rémission du syndrome néphrotique (139).

1.8. Intérêt et objectifs de l'étude

Dans la GEM primitive, il est souvent difficile de déterminer le meilleur moment pour introduire le traitement immunosuppresseur. En effet, l'évolution est dans environ deux tiers des cas spontanément favorable et l'instauration des traitements immunosuppresseurs dans ce groupe de patients pourrait donc être futile, voire entraîner inutilement des complications (néoplasiques, infectieuses...). En parallèle, un tiers des patients présente une altération de la fonction rénale après 5 ans. L'instauration plus précoce d'un traitement immunosuppresseur dans ce groupe de patients permettrait d'éviter l'installation de lésions rénales irréversibles. Comme évoqué supra, les marqueurs pronostiques actuellement proposés dans la GEM primitive sont imparfaits. Ces éléments nous montrent l'importance de mettre en évidence des marqueurs pronostiques fiables, utilisables en pratique courante et communs à toutes les formes de GEM primitives (avec anticorps anti-PLA2R1 ou anti-THSD7A ou sans anticorps identifié) permettant d'identifier les patients à risque de développer une insuffisance rénale, et pour qui l'instauration plus précoce d'un traitement immunosuppresseur pourrait être bénéfique.

Dans les GEM secondaires, il n'existe pas de marqueur pronostique reconnu permettant de repérer les patients à risque de progresser vers l'insuffisance rénale terminale qui pourraient bénéficier d'un suivi plus rapproché ainsi que d'une prise en charge plus intensive.

Il est maintenant établi que le complément, notamment le C5b-9, joue un rôle clef dans la physiopathologie de la GEM. Il est intéressant de noter que dans une autre pathologie médiée par le complément, le rejet humoral en transplantation rénale, il a été démontré que la présence de dépôts glomérulaires de C5b-9 était corrélé à une moins bonne survie du greffon (140). Toutefois, le rôle pronostique des dépôts glomérulaires de C5b-9 n'a jamais été étudié dans la GEM.

L'objectif de cette étude rétrospective était de déterminer la fréquence et l'impact pronostique des dépôts glomérulaires de C5b-9 dans une cohorte de patients ayant une GEM primitive ou secondaire.

II. MATERIELS ET METHODES

II.1. Patients

Étaient inclus dans ce travail, les patients ayant eu une biopsie rénale interprétée au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Montpellier entre décembre 2004 et décembre 2015 concluant au diagnostic de GEM. Il pouvait s'agir d'une forme primitive ou secondaire de GEM. La biopsie pouvait être réalisée dans le cadre d'un épisode inaugural ou d'une rechute du syndrome néphrotique.

Les dossiers ont été sélectionnés rétrospectivement à partir des bases de données du département d'anatomopathologie du CHU de Montpellier, à l'aide du code ADICAP (Association pour le Développement de l'information en Cytologie et Anatomie) «UR033» correspondant au diagnostic de GEM. Les données nécessaires à cette étude ont été extraites des dossiers médicaux des patients sélectionnés via le logiciel du CHU de Montpellier (DxCare). Pour les patients suivis en dehors du CHU de Montpellier, les néphrologues référents et/ou les médecins traitants, étaient contactés afin de récupérer le dossier médical. Suite à la consultation du dossier médical, le caractère primitif de la GEM était déterminé par l'absence au moment du diagnostic, de maladie auto-immune, de cancer et d'infection virale et/ou bactérienne (VIH, VHB, VHC et/ou Syphilis).

Étaient exclus les patients pédiatriques (âgés de moins de 18 ans), les patients ayant une GEM sur greffon rénal, les patients perdus de vue ou pour lesquels le dossier médical n'a pas pu être récupéré, les patients pour lesquels il n'y avait pas de matériel histologique disponible pour réaliser les marquages complémentaires, les patients ayant à la biopsie rénale une GEM associée à une autre néphropathie ainsi que les patients pour lesquels le diagnostic de GEM était incertain.

Une lettre d'information a été envoyée à tous les patients expliquant l'objectif de l'étude et demandant leur accord pour i) la participation à l'étude, ii) l'utilisation des données clinico-biologiques et iii) la possibilité de réaliser des marquages complémentaires sur le matériel histologique disponible en anatomopathologie. Un certificat de non opposition a été signé pour tous les patients inclus.

II.2. Analyse histologique

Les biopsies rénales des patients sélectionnés étaient désarchivées pour réalisation des marquages complémentaires en immunohistochimie. Pour chaque patient inclus, trois recoups

(une pour le marquage PLA2R1, une pour le marquage C4d et une pour le marquage C5b-9) de 3 µm d'épaisseur de la biopsie rénale incluse en paraffine étaient effectuées.

II.2.1. Analyse histologique standard

Les biopsies étaient analysées en microscopie optique avec une coloration argentique, à l'hématoxyline-éosine, à l'acide périodique-réactif de Schiff et au trichrome de Masson. Une analyse en immunofluorescence était également systématiquement réalisée avec un marquage anti-IgA, -IgG, -IgM, -C3 et -C1q.

II.2.2. Marquage PLA2R1, C4d et C5b-9

Pour ce travail, un marquage PLA2R1, C4d et C5b-9 était réalisé en immunohistochimie sur les biopsies de l'ensemble des patients inclus.

Les anticorps utilisés étaient i) des anticorps purifiés polyclonaux de lapin de spécificité anti-PLA2R1 humain (HPA012657, dilution 1/100, Sigma-Aldrich), ii) des anticorps monoclonaux de lapin de spécificité anti-C4d humain (DB107, clone A24-T, dilution 1/100 ; DB Biotech) et iii) des anticorps monoclonaux de souris de spécificité anti-C9 néo-épitope humain (clone B7, dilution 1/50000, donné par Paul Morgan, Cardiff, Royaume-Uni).

II.2.3. Interprétation histologique

Une double lecture de l'ensemble des recoupes marquées avec le PLA2R1, le C4d et le C5b-9 était effectuée par le Dr. Hélène Perrochia (laboratoire d'Anatomopathologie du CHU de Montpellier) et par moi-même (ayant reçu une formation d'anatomopathologie). Les biopsies possédaient toutes un numéro d'identification unique et anonyme attribué au hasard. Ainsi, les biopsies étaient lues en aveugle de l'identité du patient et du contexte clinico-biologique.

II.3. Collection des données clinico-biologiques

Les données cliniques, biologiques et histologiques suivantes étaient recueillies à la date de la biopsie rénale : sexe, âge, présence d'une obésité (définie par un indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²), présence d'un antécédent d'hypertension artérielle, présence d'un antécédent de diabète, présence d'un antécédent de tabagisme actif ou sevré depuis moins de 3 ans, présence d'une hypertension artérielle au diagnostic (définie par une pression artérielle systolique supérieure à 130 mmHg et/ou diastolique supérieure à 80 mmHg), présence d'œdèmes des membres inférieurs, présence d'une complication thromboembolique veineuse, créatininémie (exprimée en µmol/l), protéinurie (exprimée en g/g), albuminémie (exprimée en g/l), présence d'une hématurie (définie par la présence de plus de 10 000 hématies par ml

d'urine), recherche des anticorps anti-PLA2R1 sérique et le résultat de la recherche, stade histologique de la GEM (selon la classification d'Ehrenreich *et al* (4)), nombre de glomérules, pourcentage de glomérules atteints par des pains à cacheter, étendue de la fibrose interstitielle et de l'atrophie tubulaire (exprimée en pourcentage de la surface biopsique corticale totale), importance des lésions vasculaires chroniques et le profil d'immunofluorescence.

Au cours du suivi, les données biologiques suivantes étaient recueillies (à 1 mois, 3 mois, 6 mois, 9 mois, 12 mois après réalisation de la biopsie rénale et à la fin du suivi) : créatininémie (exprimée en $\mu\text{mol/l}$), DFG estimé par la formule *Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) (exprimé en ml/min/1.73m^2), protéinurie (exprimée en g/g) et albuminémie (exprimée en g/l).

Les différents traitements instaurés – au diagnostic ainsi qu'au cours du suivi – et la réponse aux traitements étaient également recueillis. La réponse au traitement était qualifiée de rémission complète, rémission partielle ou d'échec selon les recommandations KDIGO 2012 (109). La rémission complète était définie par une protéinurie inférieure à 0.3 g/g (confirmée sur deux examens successifs à plus d'une semaine d'intervalle), associée à une albuminémie supérieure à 30 mg/l et une fonction rénale normale (DFG estimé par la formule CKD-EPI $> 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$). La rémission partielle était définie par une protéinurie inférieure à 3.5 g/g et une réduction de 50 % ou plus par rapport aux valeurs maximales (confirmée sur deux examens successifs à plus d'une semaine d'intervalle), associée à une amélioration voire une normalisation de l'albuminémie et une fonction rénale stable (déclin du DFG estimé par la formule CKD-EPI $< 15 \%$). Les cas ne rentrant pas dans ces définitions étaient considérés comme en échec thérapeutique. La rechute était définie par une majoration de la protéinurie au-dessus de $3,5 \text{ g/g}$ et une diminution de l'albuminémie au-dessous de 30 g/l après l'obtention d'une rémission.

Le suivi des patients était réalisé jusqu'au 01/01/2020, jusqu'à la mise en place d'un traitement de suppléance de l'insuffisance rénale chronique terminale (hémodialyse, dialyse péritonéale ou transplantation rénale préemptive) ou jusqu'au décès.

II.4. Critères de jugement

II.4.1. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était la survie rénale. La survie rénale était calculée de la date du diagnostic de GEM à la biopsie rénale jusqu'à la date de doublement de la créatininémie par rapport à la créatininémie au diagnostic ou jusqu'à la date d'évolution vers un DFG inférieur à $30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ estimé par la formule CKD-EPI.

II.4.2. Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires étaient la rémission (partielle ou complète) du syndrome néphrotique à 6 mois de la biopsie rénale, à 12 mois de la biopsie rénale et à la fin du suivi.

II.5. Analyse statistique

Les variables continues ont été exprimées sous forme de médianes avec leurs 25^e et 75^e percentiles, et ont été comparées à l'aide d'un test de Wilcoxon. Les variables catégorielles ont été exprimées sous forme d'effectifs et de pourcentages, et ont été comparées à l'aide d'un test exact de Fischer. Les courbes de survies ont été calculées en utilisant la méthode de Kaplan-Meier et ont été comparées en utilisant le test du Log-rank. La méthode de Cox a été utilisée pour estimer les *hazards ratios* (HR) et les intervalles de confiance (IC) à 95 % pour i) le doublement de la créatininémie et/ou d'évolution vers un DFG estimé inférieur à 30 ml/min/1.73m² et ii) la rémission du syndrome néphrotique. L'association des paramètres cliniques, biologiques, immunologiques et histologiques avec i) le doublement de la créatininémie et/ou d'évolution vers un DFG estimé inférieur à 30 ml/min/1.73m² et ii) la rémission du syndrome néphrotique ont été évaluées à l'aide d'analyses de régression de Cox univariées. Les variables avec une valeur p inférieure à 0.15 lors de l'analyse univariée ont été incluses pour l'analyse multivariée. Celle-ci a été réalisée selon la méthode pas-à-pas à la fois en technique descendante «*backward*» et ascendante «*forward*» en ne conservant dans le modèle final que les variables avec une valeur p inférieure à 0.10. Toutes les statistiques ont été réalisées à l'aide des logiciels Prism (version 8.4.3) et R (version 3.6.3). Tous les tests étaient bilatéraux et la valeur p inférieure ou égale à 0.05 considérée comme statistiquement significative.

III. RESULTATS

III.1. Patients

Entre décembre 2004 et décembre 2015, 97 patients ont eu une biopsie rénale interprétée au CHU de Montpellier qui concluait au diagnostic de GEM. Parmi eux, 33 ont été exclus pour les raisons suivantes : patients pédiatriques (n = 2), diagnostic sur greffon rénal (n = 6), patients perdus de vue ou pour lesquels le dossier médical n'a pas pu être récupéré (n = 10), patients pour lesquels il n'y avait pas de matériel histologique disponible pour réaliser les marquages complémentaires (n = 11), patients ayant à la biopsie rénale une GEM associée à une autre néphropathie (n = 2) et patients pour lesquels le diagnostic de GEM était incertain (n = 2). Finalement, 64 patients ont été inclus dans ce travail (figure 5). Le suivi médian était de 94.5 mois après la biopsie diagnostique (écart interquartile, 59.25-132.5 mois). Leurs caractéristiques sont résumées dans le tableau 3.

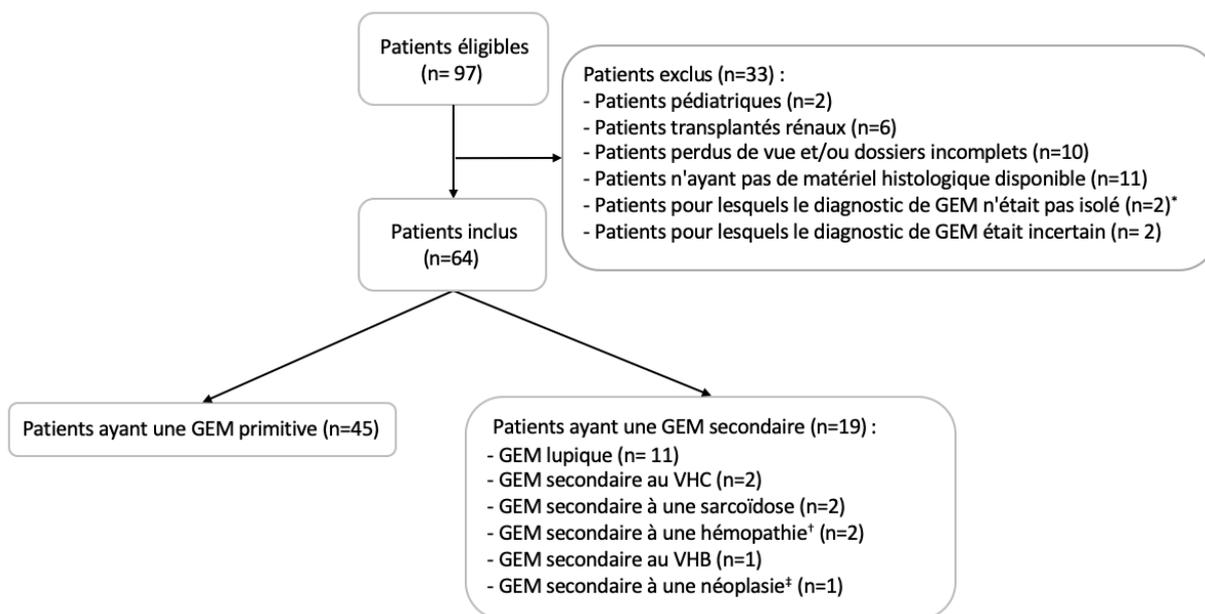


Figure 5. Diagramme de flux

GEM : glomérulonéphrite extra-membraneuse, VHC : virus de l'hépatite C, VHB : virus de l'hépatite B

* Parmi les néphropathies associées, il y avait : une glomérulonéphrite extra-capillaire avec des anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles et une néphropathie diabétique évoluée

† Parmi les hémopathies, il y avait : une maladie de Waldenström et une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec réaction du greffon contre l'hôte (GvH)

‡ Cancer thyroïdien

III.1.1. Caractéristiques clinico-biologiques des patients

Les caractéristiques clinico-biologiques des patients inclus sont résumées dans le tableau 3.

Tableau 3. Caractéristiques des patients inclus

Variables	Totalité des GEM (n=64)	GEM primitives (n=45)	GEM secondaires (n=19)	P value
Age (année), médiane (Q1-Q3)	54 (36-68)	60 (45-69)	36 (24-48.5)	2
Sexe masculin, n (%)	38 (59.4)	32 (71.1)	6 (31.6)	0.005
Épisode inaugural, n (%)	48 (75)	29 (64.4)	19 (100)	0.001
Délai diagnostique (mois), médiane (Q1-Q3)	5 (1-8)	5 (1.75-8)	6 (1-7.5)	0.87
Antécédents				
Hypertension artérielle préalable au diagnostic, n (%)	21 (32.8)	19 (42.3)	2 (10.5)	0.019
Obésité ¹ , n (%)	11 (17.2)	8 (17.8)	3 (15.8)	1.00
Diabète, n (%)	6 (9.4)	6 (13.3)	0 (0)	0.17
Tabagisme actif ou sevré depuis moins de 3 ans, n (%)	12 (18.7)	8 (17.8)	4 (21)	0.74
Clinique au moment de la biopsie				
Patient hypertendu ² , n (%)	30 (46.9)	25 (55.5)	5 (26.4)	0.06
Oedèmes des membres inférieurs, n (%)	45 (70.3)	36 (80)	9 (47.4)	0.01
Complication thrombo-embolique veineuse, n (%)	4 (6.2)	3 (6.7)	1 (5.3)	1.00
Biologie au moment de la biopsie rénale				
Créatininémie (µmol/l), médiane (Q1-Q3)	93 (67.25-132.75)	106 (85-137)	64 (54.5-83.5)	0.002
Protéinurie (g/g), médiane (Q1-Q3)	5.55 (2.98-9)	6.8 (3.7-9.7)	3.5 (2.15-6)	0.02
Albuminémie (g/l), médiane (Q1-Q3)	26.5 (22-32.25)	25 (21-31)	28 (23-34.5)	0.29
Hématurie, n (%)	31 (48.4)	22 (48.9)	9 (47.4)	1.00
Anticorps anti-PLA2R1 sériques				
Recherche des anticorps anti-PLA2R1 sériques au diagnostic, n (%)	7 (10.9)	5 (11.1)	2 (10.5)	0.66
Résultat de la recherche des anticorps anti-PLA2R1 sériques positive, n (%)	2 (3.1)	2 (4.4)	0 (0)	1.00
Traitement initial				
Inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone, n (%)	62 (96.9)	45 (100)	17 (89.5)	0.08
Traitement immunosuppresseur (hors Rituximab) ³ , n (%)	26 (40.6)	14 (31.1)	12 (63.2)	0.02
Rituximab, n (%)	2 (3.1)	2 (4.4)	0 (0)	1.00
Réponse thérapeutique à 6 mois				
Rémission complète, n (%)	7 (10.9)	4 (8.9)	3 (15.8)	0.41
Rémission partielle, n (%)	10 (15.6)	7 (15.6)	3 (15.8)	0.41
Rémission (partielle ou complète), n (%)	17 (26.6)	11 (24.5)	6 (31.6)	0.41
Réponse thérapeutique à 12 mois				
Rémission complète, n (%)	15 (23.4)	8 (17.8)	7 (36.8)	0.12
Rémission partielle, n (%)	19 (29.7)	14 (31.1)	5 (26.4)	0.77
Rémission (partielle ou complète), n (%)	34 (53.1)	22 (48.9)	12 (63.2)	0.41
Réponse thérapeutique à la fin du suivi				
Rémission complète, n (%)	27 (42.2)	18 (40)	9 (47.4)	0.59
Rémission partielle, n (%)	18 (28.1)	13 (28.9)	5 (26.4)	1.00
Rémission (partielle ou complète), n (%)	45 (70.3)	31 (68.9)	14 (73.8)	0.77
Délai de rémission complète ou partielle (mois), médiane (Q1-Q3)	12 (6-24.5)	16 (9-27)	9 (6-15)	0.08
Evolution vers un DFGe ⁴ < 30ml/min/1.73m ² à 5 ans, n (%)	12 (18.7)	9 (20)	3 (15.8)	1.00
Evolution vers un DFGe ⁵ < 30ml/min/1.73m ² à la fin du suivi, n (%)	18 (28.1)	15 (33.3)	3 (15.8)	0.23
Evolution vers un DFGe ⁶ < 30ml/min/1.73m ² et/ou doublement de la créatininémie à la fin du suivi, n (%)	19 (29.7)	16 (35.5)	3 (15.8)	0.36
Décès, n (%)	3 (4.7)	2 (4.4)	1 (5.3)	1.00
Délai de suivi (mois), médiane (Q1-Q3)	94.5 (59.25-132.5)	90 (54-132)	104 (70-133)	0.40

Q1 : 1er quartile, Q3 : 3e quartile, GEM : glomérulonéphrite extra-membraneuse, PLA2R1 : phospholipase A2 receptor type 1, DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé

¹ L'obésité était définie par un indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²

² L'hypertension artérielle était définie par la présence d'une pression artérielle systolique supérieure à 130 mmHg et/ou diastolique supérieure à 80 mmHg

³ Les immunosuppresseurs utilisés étaient : corticothérapie exclusive, ciclosporine, mycophénolate mofétil et azathioprine

⁴ DFG estimé selon la formule *Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI)

Il s'agissait principalement d'hommes (59.4 %) avec un âge médian de 54 ans. Le diagnostic était réalisé après un délai médian de 5 mois à compter du début des symptômes, lesquels étaient essentiellement un syndrome œdémateux dans 70.3 % des cas et une hypertension artérielle dans 46.9 % des cas. La médiane de créatininémie au diagnostic était de 93 µmol/l avec des

valeurs extrêmes allant de 39 à 296 $\mu\text{mol/l}$. La médiane de protéinurie au diagnostic était de 5.55 g/g avec des valeurs extrêmes allant de 0.2 g/g à 27 g/g. La médiane d'albuminémie au diagnostic était de 26.5 g/l avec des valeurs extrêmes allant de 13 g/l à 41 g/l. Au diagnostic, la protéinurie était supérieure à 3 g/g chez 48 patients (75 %) et l'albuminémie était inférieure à 30 g/l chez 42 patients (65.6 %). Une hématurie était présente chez 31 patients (48.4 %).

Pour 16 patients (25 %), la biopsie était effectuée dans un contexte de rechute de GEM primitive. La rechute survenait en moyenne 15.6 ans après le diagnostic initial avec des valeurs extrêmes allant de 4 à 39 ans. Onze de ces 16 patients (68.7 %) étaient en rémission complète et 5 (31.3 %) étaient en rémission partielle préalablement à la rechute. Quatorze de ces 16 patients (87.5 %) avaient reçu un traitement immunosuppresseur préalablement à la rechute. Il s'agissait de la première rechute pour 13 de ces 16 patients (81.2 %). Les diagnostics de GEM secondaires correspondaient tous à des poussées inaugurales.

Au diagnostic, la recherche des anticorps anti-PLA2R1 était effectuée chez 7 patients (10.9 %). Ils étaient positifs chez 2 de ces 7 patients (28.5 %), uniquement des GEM primitives.

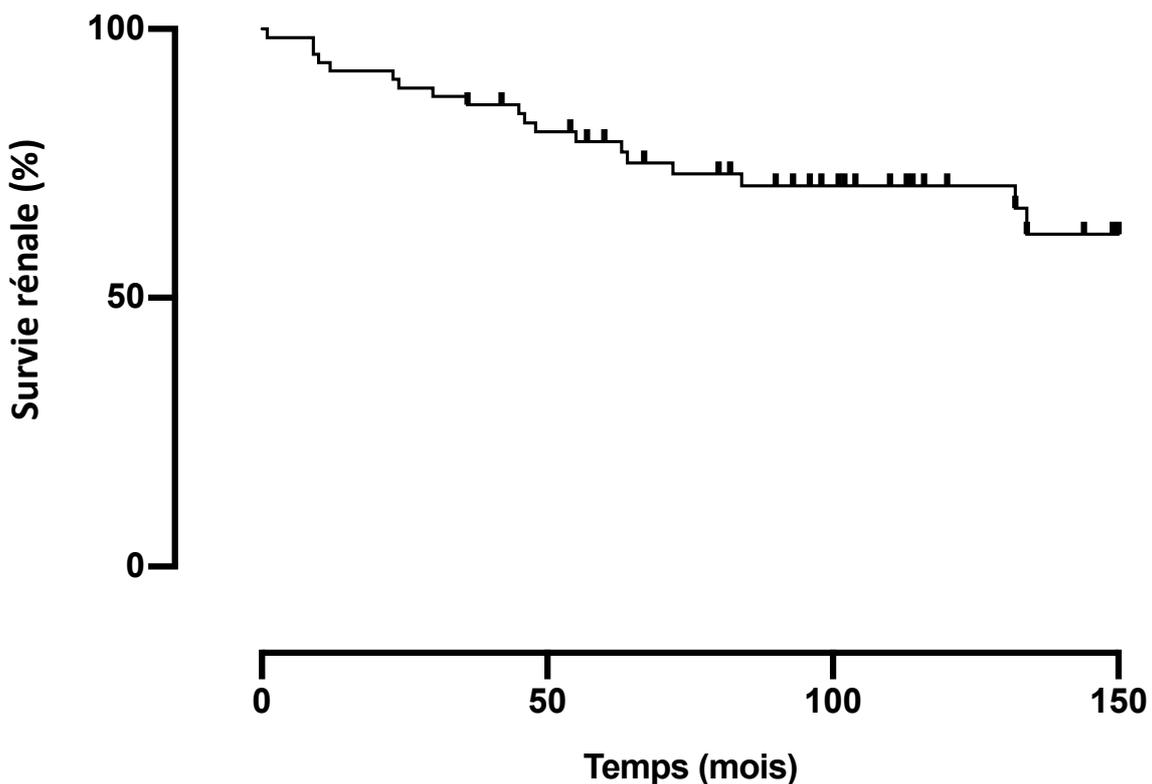
III.1.2. Traitements instaurés et réponses thérapeutiques

Les différents traitements instaurés ainsi que les réponses thérapeutiques des patients inclus sont résumés dans le tableau 3.

Un traitement néphroprotecteur (IEC, ARA2 ou association IEC et ARA2) était instauré chez 62 patients (96.9 %). Les deux patients qui ne recevaient pas de traitement néphroprotecteur avaient des GEM secondaires.

Un traitement immunosuppresseur (hors rituximab) était instauré en première intention chez 26 patients (40.6%), essentiellement des GEM secondaires. Les immunosuppresseurs employés étaient la corticothérapie exclusive (chez 14 patients, soit 21.9 %), la ciclosporine (chez 8 patients, soit 12.5 %), le mycophénolate mofétil (chez 3 patients, soit 4.7 %) et l'azathioprine (chez 1 patient, soit 1.6 %). Le rituximab était employé chez 2 patients (3.1 %), correspondant à des rechutes de GEM primitive. Deux patients (3.1 %) étaient également sous traitement antiviral contre le VHC et 5 patients (7.8 %) recevaient de l'hydroxychloroquine dans le cadre d'une maladie lupique.

A la fin du suivi, 45 patients (70.3 %) atteignaient la rémission partielle ou complète (figure 6). Le délai médian d'obtention de la rémission était de 12 mois (écart interquartile, 6-24.5 mois). La rémission était obtenue sous traitement néphroprotecteur exclusif chez 15 patients (23.4%).



Nombre de sujets à risque

64

49

1

1

Figure 7. Survie rénale en fonction du temps après le diagnostic de GEM

III.2. Caractéristiques histologiques

III.2.1. Caractéristiques histologiques standards

Les caractéristiques histologiques des biopsies diagnostiques sont résumées dans le tableau 4. Toutes les biopsies étaient analysées en microscopie optique et en immunofluorescence.

III.2.2. Positivité des dépôts de PLA2R1

Les résultats de l'étude des dépôts glomérulaires de PLA2R1 sont résumés dans le tableau 4. Les dépôts glomérulaires de PLA2R1 étaient présents chez 40 patients (62.5 %), dont 37 (92.5 %) GEM primitives. Il y avait 3 cas de GEM secondaires ayant un marquage PLA2R1 positif correspondant à 2 GEM secondaires à une sarcoïdose et 1 GEM secondaire au VHB.

III.2.3. Positivité et localisation des dépôts de C4d et C5b-9

Les résultats de l'étude des dépôts glomérulaires de C4d et C5b-9 sont résumés dans le tableau 4.

La présence de C4d dans les dépôts glomérulaires a pu être objectivée chez 61 patients (95,3 %). Ces dépôts avaient la même localisation et le même aspect que les dépôts d'IgG et de C3, c'est-à-dire extra-membraneux, diffus et granuleux (figure 8).

La présence de C5b-9 dans les dépôts glomérulaires a pu être objectivée chez 29 patients (45.3 %). Les dépôts de C5b-9 étaient également extra-membraneux, diffus et granuleux (figure 8). Le pôle vasculaire des glomérules et les vaisseaux étaient également marqués de manière non spécifique par le C4d et le C5b-9.

Tableau 4. Caractéristiques histologiques des biopsies des patients inclus

Variables	Totalité des GEM (n=64)	GEM primitives (n=45)	GEM secondaires (n=19)	P value
Nombre de glomérules, médiane (Q1-Q3)	17 (11.5-22.5)	16 (10-24.5)	18.5 (16-20)	0.37
Stade de la GEM*				
I, n (%)	29 (45.3)	19 (42.3)	10 (52.6)	0.58
II, n (%)	16 (25)	10 (22.2)	6 (31.6)	0.53
III, n (%)	19 (29.7)	16 (35.5)	3 (15.8)	0.14
IV, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.00
Pourcentage de PAC				
< 25%, n (%)	54 (84.4)	36 (80)	18 (94.7)	0.26
25-49%, n (%)	7 (10.9)	7 (15.6)	0 (0)	0.09
> 49%, n (%)	3 (4.7)	2 (4.4)	1 (5.3)	1.00
Lésions vasculaires modérées à sévères†, n(%)	21 (32.8)	18 (40)	3 (15.8)	0.08
FIAT > 10% de la surface biopsique corticale totale, n(%)	14 (21.9)	10 (22.2)	4 (21)	1.00
Dépôts immuns en IF				
IgG, n (%)	64 (100)	45 (100)	19 (100)	1.00
IgA, n (%)	27 (42.2)	12 (26.7)	15 (78.9)	0.0002
IgM, n (%)	36 (56.2)	22 (48.9)	14 (73.8)	0.10
C3, n (%)	61 (95.3)	43 (95.6)	18 (94.7)	1.00
C1q, n (%)	23 (35.9)	9 (20)	14 (73.8)	0.0001
Marquages en IHC				
PLA2R1, n (%)	40 (62.5)	37 (82.2)	3 (15.8)	< 0.0001
C4d, n (%)	61 (95.3)	43 (95.6)	18 (94.7)	1.00
C5b-9, n (%)	29 (45.3)	23 (51.1)	6 (31.6)	0.18

Q1 : 1er quartile, Q3 : 3e quartile, GEM : glomérulonéphrite extra-membraneuse, PAC : pains à cacheter, FIAT : fibrose interstitielle et atrophie tubulaire, IF : immunofluorescence, IHC : immunohistochimie, PLA2R1 : phospholipase A2 receptor type 1

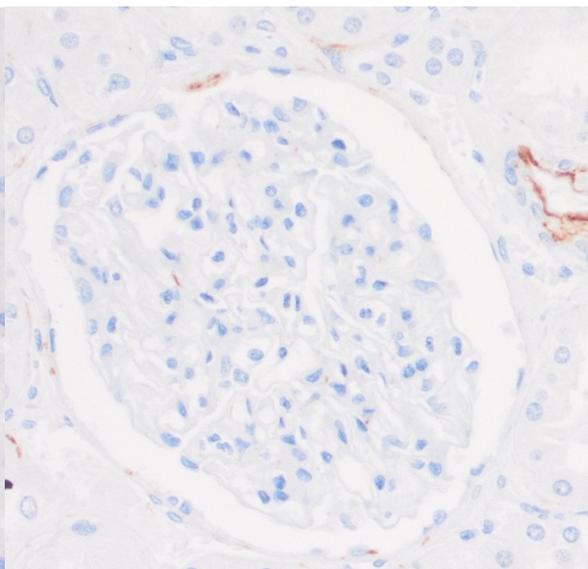
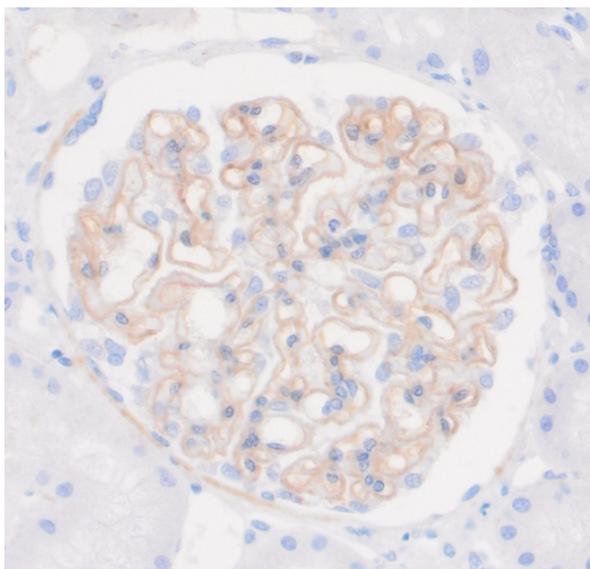
* Selon la classification d'Ehrenreich *et al* (4)

† Les lésions vasculaires modérées à sévères étaient définies par une fibrose intimale obstruant plus de 25% de la lumière vasculaire des artérioles et/ou des vaisseaux de moyen calibre

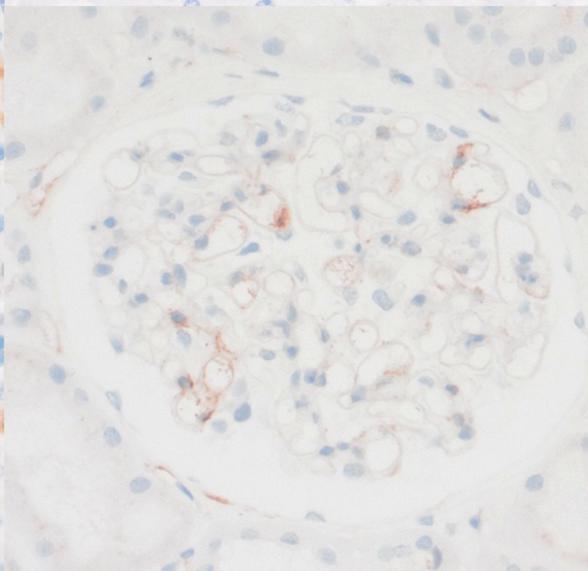
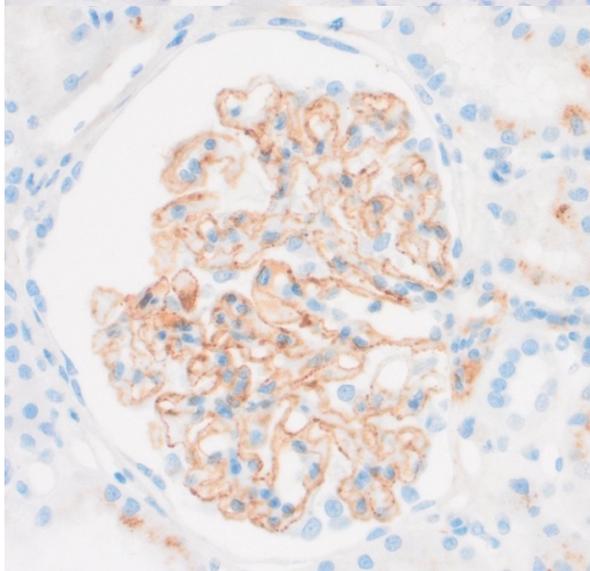
marquage positif

marquage négatif

C5b-9



C4d



PLA2R1

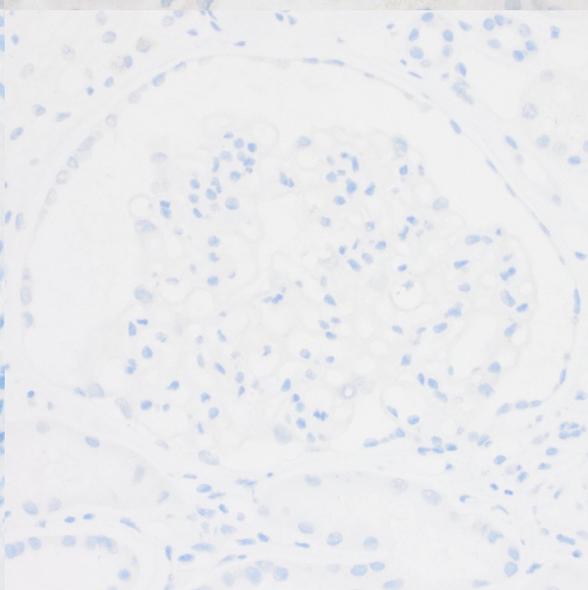
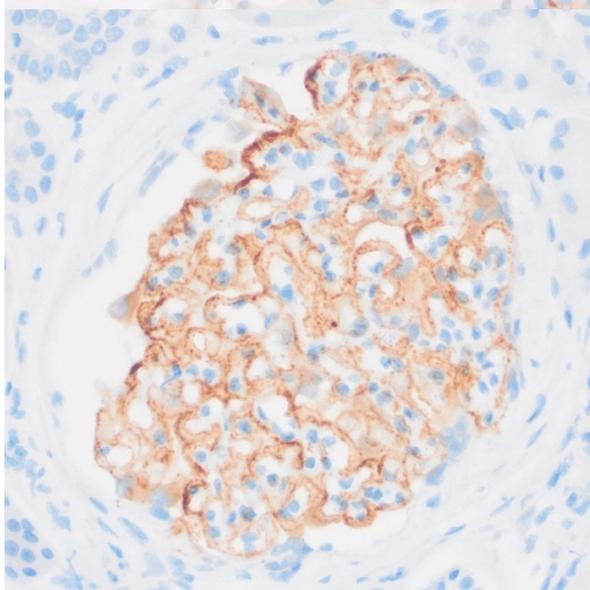


Figure 8. Aspect des dépôts glomérulaires de C5b-9, C4d et PLA2R1 en immunohistochimie (x400)

III.3. Caractéristiques des patients selon le marquage glomérulaire C5b-9

Les comparaisons des caractéristiques clinico-biologiques et histologiques des patients, selon le marquage glomérulaire C5b-9, sont résumées dans les tableaux 5 et 6.

Tableau 5. Caractéristiques cliniques et biologiques des patients selon le marquage glomérulaire C5b-9

Variables	GEM C5b-9 + (n=29)	GEM C5b-9 - (n=35)	P value
Age (année), médiane (Q1-Q3)	55 (35-64)	50 (38.5-68.5)	0.72
Sexe masculin, n (%)	21 (72.4)	17 (48.6)	0.07
Episode inaugural, n (%)	18 (62.1)	30 (85.7)	0.04
GEM secondaires, n (%)	6 (20.7)	13 (37.1)	0.18
Délai diagnostique, médiane (Q1-Q3)	5 (2-9)	5.5 (1-7.75)	1.00
Antécédents			
Hypertension artérielle préalable au diagnostic, n (%)	12 (41.4)	9 (25.7)	0.28
Obésité*, n (%)	4 (13.8)	7 (20)	0.74
Diabète, n (%)	4 (13.8)	2 (5.7)	0.39
Tabagisme (actif ou sevré depuis moins de 3 ans), n (%)	9 (31)	3 (8.6)	0.03
Clinique au moment de la biopsie			
Patient hypertendu†, n (%)	15 (51.7)	15 (42.8)	0.61
Oedèmes des membres inférieurs, n (%)	19 (65.5)	26 (74.3)	0.58
Complication thrombo-embolique veineuse, n (%)	2 (6.9)	2 (5.7)	1.00
Biologie au moment de la biopsie rénale			
Créatininémie (µmol/l), médiane (Q1-Q3)	113 (89-164)	77 (61-108.5)	0.0009
Protéinurie (g/g), médiane (Q1-Q3)	8 (4.6-10)	4.1 (2-6.5)	0.001
Albuminémie (g/l), médiane (Q1-Q3)	24(22-30)	29 (23-34)	0.22
Hématurie, n (%)	17 (58.6)	14 (40)	0.20
Traitement initial			
Inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone, n (%)	29 (100)	33 (94.3)	1.00
Traitement immunosuppresseur (hors Rituximab)‡, n (%)	13 (44.8)	13 (37.1)	0.61
Rituximab, n (%)	1 (3.5)	1 (2.9)	1.00
Délais de suivi (mois), médiane (Q1-Q3)	96 (54-134)	93 (60-132)	0.50

Q1 : 1er quartile, Q3 : 3e quartile, GEM C5b-9 + : glomérulonéphrite extra-membraneuse avec dépôts glomérulaires de C5b-9,

GEM C5b-9 - : glomérulonéphrite extra-membraneuse sans dépôt glomérulaire de C5b-9

* L'obésité était définie par un indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²

† L'hypertension artérielle était définie par la présence d'une pression artérielle systolique supérieure à 130 mmHg et/ou diastolique supérieure à 80 mmHg

‡ Les immunosuppresseurs utilisés étaient : corticothérapie exclusive, ciclosporine, mycophénolate mofétil & azathioprine

Tableau 6. Caractéristiques histologiques des patients selon le marquage glomérulaire C5b-9

Variables	Totalité des GEM (n=64)	GEM primitives (n=45)	GEM secondaires (n=19)	P value
Nombre de glomérules, médiane (Q1-Q3)	17 (11.5-22.5)	16 (10-24.5)	18.5 (16-20)	0.37
Stade de la GEM*				
I, n (%)	29 (45.3)	19 (42.3)	10 (52.6)	0.58
II, n (%)	16 (25)	10 (22.2)	6 (31.6)	0.53
III, n (%)	19 (29.7)	16 (35.5)	3 (15.8)	0.14
IV, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.00
Pourcentage de PAC				
< 25%, n (%)	54 (84.4)	36 (80)	18 (94.7)	0.26
25-49%, n (%)	7 (10.9)	7 (15.6)	0 (0)	0.09
> 49%, n (%)	3 (4.7)	2 (4.4)	1 (5.3)	1.00
Lésions vasculaires modérées à sévères [†] , n(%)				
FIAT > 10% de la surface biopsique corticale totale, n(%)	14 (21.9)	10 (22.2)	4 (21)	1.00
Dépôts immuns en IF				
IgG, n (%)	64 (100)	45 (100)	19 (100)	1.00
IgA, n (%)	27 (42.2)	12 (26.7)	15 (78.9)	0.0002
IgM, n (%)	36 (56.2)	22 (48.9)	14 (73.8)	0.10
C3, n (%)	61 (95.3)	43 (95.6)	18 (94.7)	1.00
C1q, n (%)	23 (35.9)	9 (20)	14 (73.8)	0.0001
Marquages en IHC				
PLA2R1, n (%)	40 (62.5)	37 (82.2)	3 (15.8)	< 0.0001
C4d, n (%)	61 (95.3)	43 (95.6)	18 (94.7)	1.00
C5b-9, n (%)	29 (45.3)	23 (51.1)	6 (31.6)	0.18

Q1 : 1er quartile, Q3 : 3e quartile, GEM : glomérulonéphrite extra-membraneuse, PAC : pains à cacheter, FIAT : fibrose interstitielle et atrophie tubulaire, IF : immunofluorescence, IHC : immunohistochimie, PLA2R1 : phospholipase A2 receptor type 1

* Selon la classification d'Ehrenreich *et al* (4)

[†] Les lésions vasculaires modérées à sévères étaient définies par une fibrose intimale obstruant plus de 25% de la lumière vasculaire des artérioles et/ou des vaisseaux de moyen calibre

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant le sexe, l'âge au diagnostic, la proportion de GEM secondaire, la présentation clinique (œdèmes de membres inférieurs, HTA, hématurie et complication thromboembolique veineuse), le délai diagnostique et les antécédents hormis la consommation de tabac. La proportion de patients ayant eu une biopsie pour un épisode inaugural de GEM était plus faible dans le groupe de patients qui présentait des dépôts glomérulaires de C5b-9 (62.1 % contre 85.7 %, $p = 0.04$). Dans le groupe de patients qui présentait des dépôts glomérulaires de C5b-9, la présentation biologique au diagnostic était plus sévère, avec une créatininémie (113 contre 77 $\mu\text{mol/l}$, $p = 0.0009$) plus élevée et une protéinurie (8 contre 4.1 g/g, $p = 0.001$) plus abondante, sans qu'il n'y ait de différence significative concernant les traitements instaurés et les autres paramètres histologiques. Tous les patients qui avaient des dépôts glomérulaires de C5b-9 avaient également des dépôts glomérulaires de C3 et de C4d.

III.4. Profils évolutifs des patients selon le marquage glomérulaire C5b-9

La réponse thérapeutique et le profil évolutif des patients selon le marquage glomérulaire C5b-9 sont résumés dans le tableau 7.

Tableau 7. Réponse thérapeutique et profil évolutif des patients selon le marquage glomérulaire C5b-9

Variables	GEM C5b-9 + (n=29)	GEM C5b-9 - (n=35)	P value
Réponse thérapeutique à 6 mois			
Rémission complète, n (%)	0 (0)	7 (20)	0.01
Rémission partielle, n (%)	3 (10.3)	7 (20)	0.33
Rémission (partielle ou complète), n (%)	3 (10.3)	14 (40)	0.01
Réponse thérapeutique à 12 mois			
Rémission complète, n (%)	1 (3.5)	14 (40)	0.0007
Rémission partielle, n (%)	9 (31)	10 (28.6)	1.00
Rémission (partielle ou complète), n (%)	10 (34.5)	24 (68.6)	0.01
Réponse thérapeutique à la fin du suivi			
Rémission complète, n (%)	8 (27.6)	19 (54.3)	0.04
Rémission partielle, n (%)	6 (20.7)	12 (34.3)	0.27
Rémission (partielle ou complète), n (%)	14 (48.3)	31 (88.6)	0.0007
Délai de rémission complète ou partielle (mois), médiane (Q1-Q3)	18 (12-54)	12 (6-19)	0.004
Evolution vers un DFGe* < 30ml/min/1.73m ² à 5 ans, n (%)	10 (34.5)	2 (5.7)	0.004
Evolution vers un DFGe* < 30ml/min/1.73m ² à la fin du suivi, n (%)	15 (51.7)	3 (8.6)	0.0002
Evolution vers un DFGe* < 30ml/min/1.73m ² et/ou doublement de la créatininémie à la fin du suivi, n (%)	15 (51.7)	4 (11.4)	0.0007
Dialyse ou transplantation rénale pré-emptive, n (%)	10 (34.5)	3 (8.6)	0.01
Décès, n (%)	1 (3.5)	2 (5.7)	1.00

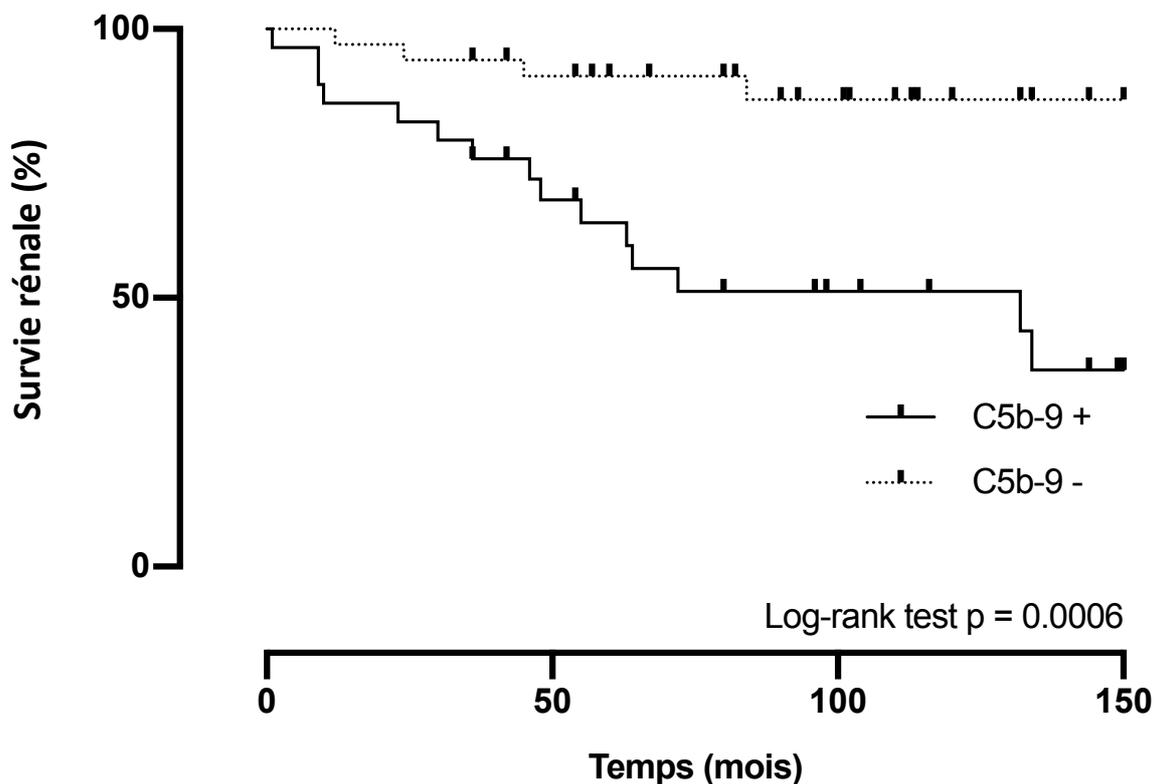
Q1 : 1er quartile, Q3 : 3e quartile, GEM C5b-9 + : glomérulonéphrite extra-membraneuse avec dépôts glomérulaires de C5b-9, GEM C5b-9 - : glomérulonéphrite extra-membraneuse sans dépôt glomérulaire de C5b-9, DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé
*DFG estimé selon la formule *Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI)

III.4.1. Survie rénale selon le marquage glomérulaire C5b-9

A 5 ans de la biopsie diagnostique, 10 patients (34.5%) dans le groupe qui présentait des dépôts glomérulaires de C5b-9 et 2 patients (5.7 %) dans le groupe qui ne présentait pas de dépôt glomérulaire de C5b-9 avaient évolué vers un DFG estimé inférieur à 30 ml/min/1.73m² (p = 0.004).

A la fin du suivi, 15 patients (51.7 %) dans le groupe qui présentait des dépôts glomérulaires de C5b-9 et 4 patients (11.4 %) dans le groupe qui ne présentait pas de dépôt glomérulaire de C5b-9 avaient évolué vers un DFG estimé inférieur à 30 ml/min/1.73m² et/ou avaient doublé leur créatininémie par rapport à la créatininémie au diagnostic (p = 0.0007).

La figure 9 représente la survie rénale en fonction du temps selon le marquage glomérulaire C5b-9. La survie rénale était statistiquement plus faible chez les patients ayant des dépôts glomérulaires de C5b-9 que chez les patients n'en ayant pas (p = 0.0006 par un test du Log-rank).



Nombre de sujets à risque

C5b-9-	35	30	16	6
C5b-9+	29	18	9	3

Figure 9. Survie rénale en fonction du temps après le diagnostic de GEM selon le marquage glomérulaire C5b-9

GEM C5b-9+ : glomérulonéphrite extra-membraneuse avec dépôts glomérulaires de C5b-9, GEM C5b-9- : glomérulonéphrite extra-membraneuse sans dépôt glomérulaire de C5b-9.

Les résultats des analyses univariées et multivariées sont fournis dans les tableaux 8 et 9.

En analyse multivariée, les dépôts glomérulaires de C5b-9 étaient associés à une augmentation significative du risque de doublement de la créatininémie par rapport à la créatininémie au diagnostic et/ou d'évolution vers un DFG estimé inférieur à 30 ml/min/1.73m² au cours du suivi (HR = 3.26, intervalle de confiance à 95 % 1.02-10.40, p = 0.04).

Tableau 8. Analyses univariées des variables associées avec le risque de doublement de la créatininémie par rapport au diagnostic et/ou d'évolution vers un DFG estimé inférieur à 30 ml/min/1.73m² au cours du suivi

Variables	HR	Intervalle de confiance à 95%	P value
Age (année)	1.02	0.99-1.04	0.22
Sexe masculin	1.15	0.45-2.93	0.77
Episode inaugural	0.27	0.11-0.67	0.005
GEM secondaire	0.25	0.06-1.1	0.07
Antécédents			
Présence d'une hypertension artérielle préalable au diagnostic	3.66	1.44-9.30	0.006
Présence d'une obésité	0.77	0.22-2.68	0.69
Présence d'un diabète	2.98	0.99-9.03	0.05
Présence d'un tabagisme actif ou sévère depuis moins de 3 ans	2.13	0.81-5.62	0.13
Clinique au moment de la biopsie			
Présence d'une hypertension artérielle*	1.01	0.99-1.03	0.16
Présence d'œdèmes de membres inférieurs	1.36	0.49-3.79	0.55
Biologie au moment de la biopsie			
Créatininémie (µmol/l)	1.01	1.01-1.02	< 0.001
Protéinurie (g/g)	1.03	0.95-1.12	0.42
Albuminémie (g/l)	0.98	0.92-1.04	0.53
Présence d'une hématurie	0.47	0.18-1.24	0.13
Histologie			
Stade de la GEM [‡]	1.45	0.86-2.45	0.16
Pourcentage de PAC	1.04	1.01-1.06	0.001
Présence d'une FIAT > 10%	2.62	0.75-9.15	0.13
Présence de lésions vasculaire modérée à sévères	2.06	1.26-3.36	0.004
Présence de dépôts d'IgA	0.71	0.28-1.80	0.47
Présence de dépôts d'IgM	0.80	0.33-1.98	0.63
Présence de dépôts de C1q	1.40	0.56-3.49	0.47
Présence de dépôts de PLA2R1	3.41	0.94-12.31	0.06
Présence de dépôts de C5b-9	5.6	1.9-17	0.002
Traitement initial			
Traitement immunosuppresseur (hors Rituximab) [†]	0.62	0.24-1.67	0.35
Rituximab	1.37	0.18-10	0.76

GEM : glomérulonéphrite extra-membraneuse, PAC : pain à cacheter, FIAT : fibrose interstitielle et atrophie tubulaire

* L'hypertension artérielle était définie par la présence d'une pression artérielle systolique supérieure à 130 mmHg et/ou diastolique supérieure à 80 mmHg

† Les immunosuppresseurs utilisés étaient : corticothérapie exclusive, ciclosporine, mycophénolate mofétil & azathioprine

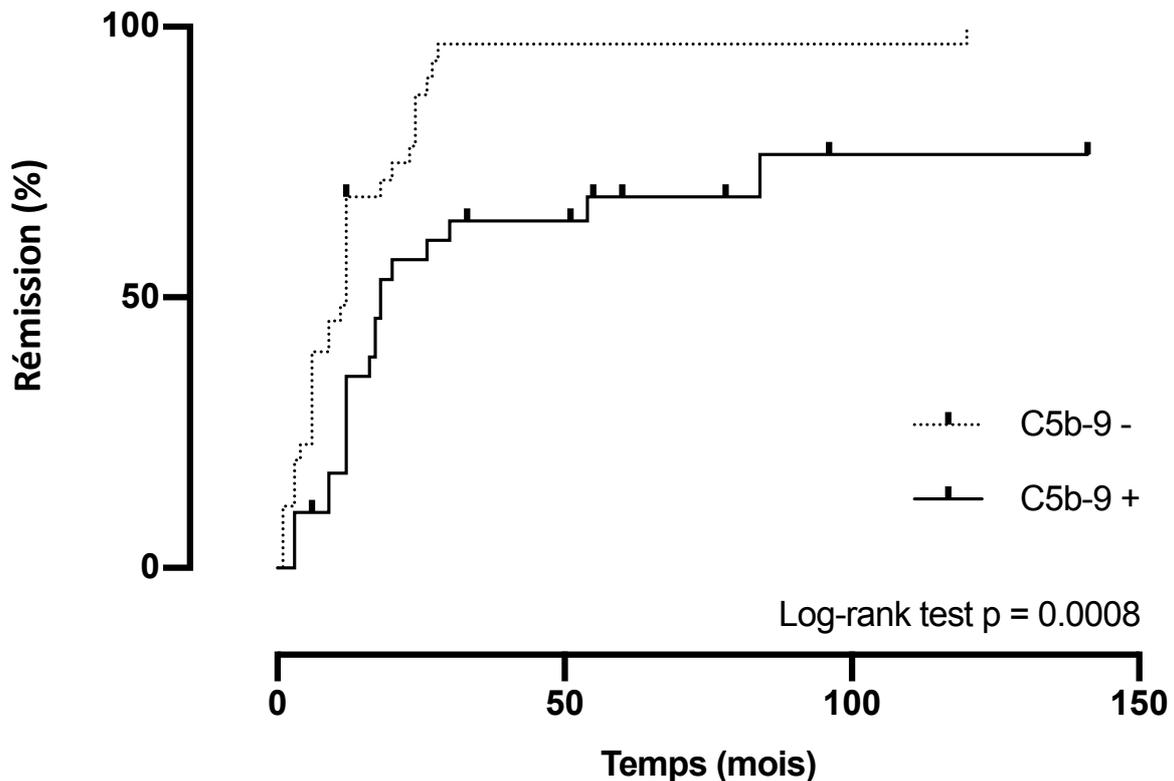
‡ Selon la classification d'Ehrenreich *et al* (4)

Tableau 9. Analyses multivariées des variables associées avec le risque de doublement de la créatininémie par rapport au diagnostic et/ou d'évolution vers un DFG estimé inférieur à 30 ml/min/1.73m² au cours du suivi

Variables	HR	Intervalle de confiance à 95%	P value
Présence de dépôts glomérulaires de C5b-9	3.26	1.02-10.40	0.04
Créatininémie au diagnostic (µmol/l)	1.01	1.00-1.02	0.02
Présence d'une hypertension artérielle préalable au diagnostic	2.79	1.07-7.24	0.03

III.4.2. Rémission selon le marquage glomérulaire C5b-9

Il y avait statistiquement moins de patients en rémission à 6 mois, 12 mois et à la fin du suivi dans le groupe qui présentait des dépôts glomérulaires de C5b-9 que dans le groupe qui ne présentait pas de dépôt glomérulaire de C5b-9, avec respectivement 10.3 % versus 40 % ($p = 0.01$), 34.5 % versus 68.6 % ($p = 0.01$) et 48.3 % versus 88.6 % ($p = 0.0007$) de rémission (partielle ou complète). Et cela, sans qu'il n'y ait de différence statistiquement significative sur les traitements instaurés entre les deux groupes. Le délai médian de rémission était 18 mois (écart interquartile, 12-54 mois) dans le groupe qui présentait des dépôts glomérulaires de C5b-9 et de 12 mois (écart interquartile, 6-19 mois) dans le groupe qui ne présentait pas de dépôt glomérulaire de C5b-9 ($p = 0.004$). L'analyse de Kaplan-Meier démontre un délai de rémission plus court dans le groupe qui ne présentait pas de dépôt glomérulaire de C5b-9 ($p = 0.0008$ par un test du Log-rank) (figure 10).



Nombre de sujets à risque

C5b-9-	35	1	1	0
C5b-9+	29	9	1	0

Figure 10. Rémission en fonction du temps après le diagnostic de GEM selon le marquage glomérulaire C5b-9

GEM C5b-9+ : glomérulonéphrite extra-membraneuse avec dépôts glomérulaires de C5b-9, GEM C5b-9- : glomérulonéphrite extra-membraneuse sans dépôt glomérulaire de C5b-9

En analyse multivariée, les dépôts glomérulaires de C5b-9 étaient associés à une réduction significative de la probabilité de rémission au cours du suivi (HR = 0.51, intervalle de confiance à 95 % 0.26-0.98, p = 0.04) (tableaux 10 et 11).

Tableau 10. Analyses univariées des variables associées à la rémission au cours du suivi

Variables	HR	Intervalle de confiance à 95%	P value
Age (année)	1.00	0.98-1.02	0.99
Sexe masculin	0.76	0.44-1.31	0.32
Episode inaugural	2.26	1.15-4.45	0.02
GEM secondaire	1.51	0.84-2.74	0.17
Antécédents			
Présence d'une hypertension artérielle préalable au diagnostic	0.81	0.45-1.45	0.47
Présence d'une obésité	0.72	0.35-1.48	0.37
Présence d'un diabète	0.65	0.26-1.65	0.37
Présence d'un tabagisme actif ou sevré depuis moins de 3 ans	0.48	0.25-1.02	0.06
Clinique au moment de la biopsie			
Présence d'une hypertension artérielle *	1.01	0.99-1.04	0.36
Présence d'oedèmes de membres inférieurs	0.94	0.52-1.69	0.84
Présence d'une complication thrombo-embolique veineuse	1.23	0.44-3.34	0.69
Biologie au moment de la biopsie			
Créatininémie (μmol/l)	0.99	0.98-1.00	< 0.001
Protéinurie (g/g)	0.98	0.93-1.04	0.49
Albuminémie (g/l)	1.00	0.96-1.04	0.93
Présence d'une hématurie	0.90	0.52-1.55	0.70
Présence d'anticorps anti-PLA2R1 sériques	0.37	0.04-3.80	0.40
Histologie			
Stade de la GEM †	0.78	0.57-1.07	0.13
Pourcentage de PAC	0.98	0.96-1.00	0.09
Présence d'une FIAT > 10%	0.97	0.95-1.00	0.07
Présence de lésions vasculaire modérée à sévères	0.87	0.65-1.18	0.38
Présence de dépôts d'IgA	1.08	0.62-1.88	0.79
Présence de dépôts d'IgM	1.43	0.82-2.50	0.21
Présence de dépôts de C1q	0.72	0.40-1.31	0.29
Présence de dépôts de PLA2R1	0.66	0.24-1.83	0.42
Présence de dépôts de C5b-9	0.39	0.22-0.69	0.002
Traitement initial			
Traitement immunosuppresseur (hors Rituximab) †	1.39	0.79-2.46	0.25
Rituximab	0.56	0.13-2.32	0.42

GEM : glomérulonéphrite extra-membraneuse, PAC : pain à cacheter, FIAT : fibrose interstitielle et atrophie tubulaire

* L'hypertension artérielle était définie par la présence d'une pression artérielle systolique supérieure à 130 mmHg et/ou diastolique supérieure à 80 mmHg

† Les immunosuppresseurs utilisés étaient : corticothérapie exclusive, ciclosporine, mycophénolate mofétil & azathioprine

‡ Selon la classification d'Ehrenreich *et al* (4)

Tableau 11. Analyses multivariées des variables associées à la rémission au cours du suivi

Variables	HR	Intervalle de confiance à 95%	P value
Présence de dépôts glomérulaires de C5b-9	0.51	0.26-0.98	0.04
Créatininémie au diagnostic (μmol/l)	0.99	0.99-1.00	0.06

La rémission était obtenue sous traitement néphroprotecteur exclusif chez 4 patients (13.8 %) dans le groupe qui présentait des dépôts glomérulaires de C5b-9 contre 11 patients (31.4 %) dans le groupe qui ne présentait pas de dépôt glomérulaire de C5b-9 ($p = 0.14$).

IV. DISCUSSION

Ce travail est le premier à avoir comparé le profil évolutif des patients atteints de GEM, selon la présence ou non de dépôts glomérulaires de C5b-9 en immunohistochimie. Dans une cohorte de 64 patients présentant une GEM primitive ou secondaire, nous avons observé que les dépôts glomérulaires de C5b-9 étaient présents chez 29 patients (45.3 %). Les dépôts de C5b-9 présentaient un aspect granuleux en position extra-membraneuse, et étaient systématiquement associés à des dépôts de C4d et de C3. De manière intéressante, les patients ayant des dépôts glomérulaires de C5b-9 avaient une présentation plus sévère au diagnostic, avec une créatininémie et une protéinurie plus élevées, ainsi qu'une évolution plus défavorable, avec plus d'échecs thérapeutiques et une survie rénale moindre, que les patients n'ayant pas de dépôts glomérulaires de C5b-9.

Il est bien établi que le système du complément joue un rôle important dans le physiopathologie de la GEM, notamment via le complexe d'attaque membranaire C5b-9 (83,141). Toutefois, à l'heure actuelle, les mécanismes physiopathologiques exacts de la GEM restent encore flous. Dans ce travail, 95.3 % des patients avaient des dépôts glomérulaires de C3 et de C4d. L'activation du complément est donc très fréquente mais non systématique. Nous avons mis en évidence deux groupes de patients parmi les patients atteints de GEM, ceux ne présentant pas de dépôt glomérulaire de C5b-9 (54.7 %) et ceux présentant des dépôts glomérulaires de C5b-9 (45.3 %). L'utilisation d'un anticorps monoclonal de souris anti-C9 néoépitope humain rend notre marquage glomérulaire C5b-9 très spécifique. En effet, le complexe d'attaque membranaire est un produit de l'assemblage de cinq protéines du complément : C5b, C6, C7, C8 et C9. La fusion de ces protéines en C5b-9 entraîne l'expression d'épitopes dit «néoépitopes» qui ne sont pas exprimés sur les protéines précurseurs natives (142).

Plusieurs hypothèses physiopathologiques peuvent découler de ces observations. Dans le groupe de patients ne présentant pas de dépôt glomérulaire de C5b-9, le système du complément est partiellement régulé et l'activation de la cascade du complément n'est pas complète. Il n'y a pas de formation du complexe d'attaque membranaire. Les lésions glomérulaires dans ce groupe pourraient donc être secondaires à d'autres mécanismes médiés par le complément (modulation de la réponse immunitaire, opsonisation par C3b ou rôle pro-inflammatoire des anaphylatoxines C3a et C5a), ainsi que par des mécanismes indépendants du complément, médiés directement

par les anticorps (cytotoxicité directe, modulation des cascades intracellulaires, inhibition ou activation de l'antigène cible...). Cette hypothèse est soutenue par plusieurs travaux décrivant les effets directs des anticorps sur des processus moléculaires potentiellement impliqués dans la pathogenèse de la GEM. Dans le modèle de néphrite de Heymann chez le rat, les anticorps anti-mégaline empêchent l'absorption des apolipoprotéines par la mégaline, entraînant l'accumulation d'apolipoprotéines dans les dépôts immuns glomérulaires (143). Les lipides des apolipoprotéines présentes dans les dépôts glomérulaires peuvent ensuite subir une peroxydation, provoquant des lésions de la membrane basale glomérulaire à l'origine de la protéinurie (144,145). Dans la GEM anténatale due à des anticorps anti-NEP, l'activité enzymatique de la NEP est inhibée par les IgG1 anti-NEP. L'inhibition de la NEP altère le métabolisme d'un certain nombre de peptides régulateurs – tels que l'enképhaline, les peptides natriurétiques, l'endothéline, la bradykinine et la substance P – entraînant ainsi des modifications de l'hémodynamique glomérulaire, de la perméabilité endothéliale, de la fonction tubulaire ainsi que des lésions podocytaires (146). Dans des modèles de néphrite induite chez le rat par le transfert passif d'anticorps anti-THSD7A, la protéinurie apparaît sans qu'il n'y ait de dépôt glomérulaire de C3 (42,147). Dans des cultures cellulaires de podocytes murins, les anticorps anti-THSD7A induisent un réarrangement marqué du cytosquelette (42). Dans des cultures cellulaires de podocytes humains, la THSD7A augmente la taille des cellules, améliore l'adhérence, réduit le détachement des plaques recouvertes de collagène de type IV, et diminue également la capacité de migration des cellules (50). Ces observations suggèrent qu'*in vivo* la THSD7A pourrait être impliquée dans la stabilisation des podocytes et que les anticorps anti-THSD7A pourraient donc modifier structurellement et fonctionnellement la perméabilité de la membrane basale glomérulaire en bloquant l'activité de la THSD7A. Le rôle du PLA2R1 est moins bien connu que celui de la THSD7A. Néanmoins, *in vitro* les anticorps anti-PLA2R1 interfèrent avec la capacité du podocyte à se lier au collagène de type IV (49). Par ailleurs, il a été démontré dans des modèles de néphrite Heymann que la protéinurie pouvait également se développer chez des rats déficients en C6 et en C3 (148–150). Ces éléments démontrent bien que les lésions podocytaires de la GEM sont le résultat d'un processus multifactoriel complexe, qui nécessite des explorations plus poussées.

Dans le groupe de patients présentant des dépôts glomérulaires de C5b-9, en plus des mécanismes sus cités, il existe une activation complète de la cascade du complément – liée à une sur-activation du système du complément, à un défaut des protéines régulatrices ou à un

déséquilibre entre les facteurs d'activation et les facteurs de régulation – entraînant la formation du complexe d'attaque membranaire, lui-même responsable d'une souffrance podocytaire (88). L'association de tous ces mécanismes, dépendants ou non du complément, pourrait entraîner des lésions podocytaires plus importantes et/ou irréversibles et expliquer pourquoi ces patients ont une présentation clinique plus sévère ainsi qu'une évolution plus défavorable.

Il est intéressant de noter que dans notre cohorte, les GEM secondaires – principalement des GEM lupiques – présentaient moins fréquemment de dépôts de C5b-9 que les GEM primitives (sans que ce résultat ne soit significatif). Cependant, les dépôts de C3 et C4d étaient aussi fréquents dans les GEM secondaires que dans les GEM primitives. Le système du complément semble donc jouer un rôle aussi important dans la physiopathologie de la GEM secondaire que de la GEM primitive.

Enfin, il existait également une proportion plus importante de rechute de GEM primitive dans le groupe présentant des dépôts glomérulaires de C5b-9 que dans le groupe ne présentant pas de dépôt glomérulaire de C5b-9. Au moins deux hypothèses peuvent en découler, i) il pourrait exister une sur-activation du complément ou ii) il pourrait exister un épuisement des systèmes de régulation du complément au niveau glomérulaire aboutissant à une levée d'inhibition et un emballement de la cascade du complément avec formation du complexe d'attaque membranaire.

Ce travail ouvre des perspectives thérapeutiques intéressantes. En effet, actuellement la prise en charge recommandée de la GEM primitive repose sur l'utilisation d'une immunosuppression non spécifique à l'aide d'agents cytotoxiques ou d'inhibiteurs de la calcineurine qui ont de nombreux effets secondaires et sont parfois inefficaces (109). Le rituximab, qui est de plus en plus utilisé en première intention, est une thérapie ciblant uniquement les lymphocytes B entraînant de ce fait une immunosuppression moins importante ainsi que moins d'effets indésirables. Cependant, il a récemment été montré un taux d'échec allant jusqu'à 40 % 24 mois après le traitement par rituximab (115). Compte tenu du rôle important du complément dans la physiopathologie de la GEM – notamment dans le groupe de patients présentant des dépôts glomérulaires de C5b-9 – l'utilisation de traitements anti-complément est une option thérapeutique attractive. Actuellement, il n'existe qu'une étude sur l'inhibition du complément dans la GEM, mais cette dernière n'a jamais été publiée en raison de ses résultats négatifs. La molécule utilisée dans ce travail était l'éculizumab, un anticorps monoclonal qui se lie au C5 et empêche son clivage,

limitant ainsi la génération du C5b-9. Chez les patients recevant un traitement par éculizumab pendant 16 semaines, il n'existait pas de réduction statistiquement significative de la protéinurie par rapport à des patients non traités. La positivité inconstante du marquage C5b-9 pourrait expliquer le manque d'efficacité de l'éculizumab dans cette étude. Afin d'évaluer à nouveau cette thérapie dans la GEM, il pourrait être utile de sélectionner les patients sur la base du marquage glomérulaire C5b-9. En raison de l'implication du complément dans la pathogenèse de nombreuses glomérulopathies, davantage d'agents thérapeutiques anti-complément sont en cours de développement. Deux inhibiteurs du complément – le premier, OMS 721 qui cible la protéase de la voie de la lectine MASP2 et le second, APL2 qui se lie au composant C3 – sont actuellement évalués dans la GEM dans des essais cliniques de phase II (151). Si les traitements anti-complément arrivent à faire leurs preuves dans ces études, la GEM pourrait bénéficier d'une prise en charge personnalisée, guidée par l'étude du marquage glomérulaire du complément. Les patients présentant des dépôts de C5b-9, ayant une évolution plus défavorable, pourraient bénéficier d'une prise en charge intensive plus précoce, qui utiliserait des traitements anti-complément en plus du traitement immunosuppresseur. Les traitements anti-complément permettraient d'agir le temps que le traitement immunosuppresseur entraîne une diminution suffisante du taux d'anticorps circulant.

Ce travail présente plusieurs limites. Premièrement, il s'agit d'une étude rétrospective et monocentrique. Deuxièmement, nous avons exclu un nombre important de patients perdus de vue ou par manque de matériel histologique. Troisièmement, le faible effectif de notre étude peut limiter les analyses statistiques par manque de puissance. Quatrièmement, nous n'avons pas pu réaliser l'étude des sous-classes d'immunoglobulines (essentiellement par manque de matériel histologique), or cette analyse supplémentaire aurait pu permettre une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques. Enfin, l'absence de standardisation des traitements peut rendre difficile l'interprétation des analyses d'évolution et de survie rénale. Cependant, la population de ce travail est représentative de la population que nous suivons, avec des différences de prise en charge liées à l'évolution de la pratique et aux habitudes personnelles. Il serait donc intéressant de compléter ce travail en augmentant l'effectif et en réalisant un travail multicentrique avec une homogénéisation du suivi et de la prise en charge.

En conclusion, nous avons identifié un groupe de patients parmi les patients atteints de GEM, présentant une activation complète de la cascade du complément aboutissant à la génération du complexe d'attaque membranaire et à des dépôts glomérulaires de C5b-9. La présence de dépôts

glomérulaires de C5b-9 au diagnostic était associée à un taux d'échec thérapeutique plus important et à une moins bonne survie rénale. L'utilisation de ce marquage histologique permettrait d'identifier, dès le diagnostic, les patients à risque d'évoluer vers l'insuffisance rénale chronique. Ceci permettrait d'identifier les patients qui pourraient bénéficier de la mise en place précoce d'une thérapie anti-complément. D'autres études seront nécessaires dans le futur pour valider l'intérêt de ce marquage histologique.

V. BIBLIOGRAPHIE

1. Simon P, Ramée M-P, Autuly V, Laruelle E, Charasse C, Cam G, et al. Epidemiology of primary glomerular diseases in a French region. Variations according to period and age. *Kidney Int.* 1 oct 1994;46(4):1192-8.
2. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, Stewart JH, Bucciante G, Lowenfels AB, et al. Distribution of primary renal diseases leading to end-stage renal failure in the United States, Europe, and Australia/New Zealand: results from an international comparative study. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* janv 2000;35(1):157-65.
3. Couser WG. Primary Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 7 juin 2017;12(6):983-97.
4. Ehrenreich C. Pathology of membranous nephropathy. *Pathol Annu.* 1968;3.
5. Pozdzik AA, Debiec H, I B, Husson C, Rorive S, Broeders N, et al. Anti-NEP and anti-PLA2R antibodies in membranous nephropathy: an update. *Rev Med Brux.* 2015;36(3):166-71.
6. Haas M. IgG subclass deposits in glomeruli of lupus and nonlupus membranous nephropathies. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* mars 1994;23(3):358-64.
7. Kuroki A, Shibata T, Honda H, Totsuka D, Kobayashi K, Sugisaki T. Glomerular and serum IgG subclasses in diffuse proliferative lupus nephritis, membranous lupus nephritis, and idiopathic membranous nephropathy. *Intern Med Tokyo Jpn.* nov 2002;41(11):936-42.
8. Ohtani H, Wakui H, Komatsuda A, Okuyama S, Masai R, Maki N, 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.* mars 2004;19(3):574-9.
9. Segawa Y, Hisano S, Matsushita M, Fujita T, Hirose S, Takeshita M, et al. IgG subclasses and complement pathway in segmental and global membranous nephropathy. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* juin 2010;25(6):1091-9.
10. Movat HZ, Mcgregor DD. The Fine Structure of The Glomerulus in Membranous Glomerulonephritis (Lipoid Nephrosis) in Adults. *Am J Clin Pathol.* 1 août 1959;32(2):109-27.
11. Dahan K. Physiopathologie, démarche diagnostique et avancées thérapeutiques dans les glomérulonéphrites extra-membraneuses. *Rev Médecine Interne.* oct 2016;37(10):674-9.
12. Glassock RJ. Human idiopathic membranous nephropathy--a mystery solved? *N Engl J Med.* 2 juill 2009;361(1):81-3.
13. Glassock RJ. The pathogenesis of idiopathic membranous nephropathy: a 50-year odyssey. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* juill 2010;56(1):157-67.
14. Heymann W, Hackel DB, Harwood S, Wilson SG, Hunter JL. Production of nephrotic syndrome in rats by Freund's adjuvants and rat kidney suspensions. *Proc Soc Exp Biol Med Soc Exp Biol Med N Y N.* avr 1959;100(4):660-4.
15. Edgington TS, Glassock RJ, Dixon FJ. Autologous immune complex nephritis induced with

- renal tubular antigen. I. Identification and isolation of the pathogenetic antigen. *J Exp Med*. 1 mars 1968;127(3):555-72.
16. Couser WG, Steinmuller DR, Stilmant MM, Salant DJ, Lowenstein LM. Experimental glomerulonephritis in the isolated perfused rat kidney. *J Clin Invest*. déc 1978;62(6):1275-87.
 17. Kerjaschki D, Farquhar MG. The pathogenic antigen of Heymann nephritis is a membrane glycoprotein of the renal proximal tubule brush border. *Proc Natl Acad Sci U S A*. sept 1982;79(18):5557-61.
 18. Shah P, Tramontano A, Makker SP. Intramolecular Epitope Spreading in Heymann Nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 1 déc 2007;18(12):3060-6.
 19. Border WA, Ward HJ, Kamil ES, Cohen AH. Induction of membranous nephropathy in rabbits by administration of an exogenous cationic antigen. *J Clin Invest*. févr 1982;69(2):451-61.
 20. Debiec H, Guignon V, Mougnot B, Decobert F, Haymann J-P, Bensman A, et al. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med*. 27 juin 2002;346(26):2053-60.
 21. Debiec H, Lefeu F, Kemper MJ, Niaudet P, Deschênes G, Remuzzi G, et al. Early-childhood membranous nephropathy due to cationic bovine serum albumin. *N Engl J Med*. 2 juin 2011;364(22):2101-10.
 22. Beck LH, Bonegio RGB, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2 juill 2009;361(1):11-21.
 23. Qin W, Beck LH, Zeng C, Chen Z, Li S, Zuo K, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol JASN*. juin 2011;22(6):1137-43.
 24. Ruggenti P, Debiec H, Ruggiero B, Chianca A, Pellé T, Gaspari F, et al. Anti-Phospholipase A2 Receptor Antibody Titer Predicts Post-Rituximab Outcome of Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol JASN*. oct 2015;26(10):2545-58.
 25. Hofstra JM, Beck LH, Beck DM, Wetzels JF, Salant DJ. Anti-phospholipase A₂ receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. juin 2011;6(6):1286-91.
 26. Kanigicherla D, Gummadova J, McKenzie EA, Roberts SA, Harris S, Nikam M, et al. Anti-PLA2R antibodies measured by ELISA predict long-term outcome in a prevalent population of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int*. mai 2013;83(5):940-8.
 27. Hofstra JM, Debiec H, Short CD, Pellé T, Kleta R, Mathieson PW, et al. Antiphospholipase A2 Receptor Antibody Titer and Subclass in Idiopathic Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol JASN*. 28 sept 2012;23(10):1735-43.
 28. Debiec H, Ronco P. PLA2R Autoantibodies and PLA2R Glomerular Deposits in Membranous Nephropathy. *N Engl J Med*. 17 févr 2011;364(7):689-90.
 29. Dähnrich C, Komorowski L, Probst C, Seitz-Polski B, Esnault V, Wetzels JF, et al. Development of a standardized ELISA for the determination of autoantibodies against human

M-type phospholipase A2 receptor in primary membranous nephropathy. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 5 juin 2013;421:213-8.

30. Ronco P, Debiec H. Pathogenesis of membranous nephropathy: recent advances and future challenges. *Nat Rev Nephrol.* 28 févr 2012;8(4):203-13.
31. Vriese ASD, Glassock RJ, Nath KA, Sethi S, Fervenza FC. A Proposal for a Serology-Based Approach to Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 1 févr 2017;28(2):421-30.
32. Bobart SA, Vriese ASD, Pawar AS, Zand L, Sethi S, Giesen C, et al. Noninvasive diagnosis of primary membranous nephropathy using phospholipase A2 receptor antibodies. *Kidney Int.* 1 févr 2019;95(2):429-38.
33. Dai P, Campbell D, Culican S, Brown DA, Byth K, Hissaria P, et al. Validation of phospholipase A2 receptor direct immunofluorescence staining in the diagnosis of primary membranous glomerulonephritis. *Pathology (Phila).* 18 juin 2020;
34. Svobodova B, Honsova E, Ronco P, Tesar V, Debiec H. Kidney biopsy is a sensitive tool for retrospective diagnosis of PLA2R-related membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* juill 2013;28(7):1839-44.
35. Lateb M, Ouahmi H, Payré C, Brglez V, Zorzi K, Dolla G, et al. Anti-PLA2R1 Antibodies Containing Sera Induce In Vitro Cytotoxicity Mediated by Complement Activation. *J Immunol Res.* 2019;2019:1324804.
36. Meyer-Schwesinger C, Tomas NM, Dehde S, Seifert L, Hermans-Borgmeyer I, Wiech T, et al. A novel mouse model of phospholipase A2 receptor 1-associated membranous nephropathy mimics podocyte injury in patients. *Kidney Int.* mai 2020;97(5):913-9.
37. Tomas NM, Beck LH, Meyer-Schwesinger C, Seitz-Polski B, Ma H, Zahner G, et al. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 11 déc 2014;371(24):2277-87.
38. Hoxha E, Wiech T, Stahl PR, Zahner G, Tomas NM, Meyer-Schwesinger C, et al. A Mechanism for Cancer-Associated Membranous Nephropathy. *N Engl J Med.* 19 mai 2016;374(20):1995-6.
39. Hoxha E, Beck LH, Wiech T, Tomas NM, Probst C, Mindorf S, 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.* 2017;28(2):520-31.
40. Zaghrini C, Seitz-Polski B, Justino J, Dolla G, Payré C, Jourde-Chiche N, et al. Novel ELISA for thrombospondin type 1 domain-containing 7A autoantibodies in membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2019;95(3):666-79.
41. Gödel M, Grahammer F, Huber TB. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 12 2015;372(11):1073.
42. Tomas NM, Hoxha E, Reinicke AT, Fester L, Helmchen U, Gerth J, et al. Autoantibodies against thrombospondin type 1 domain-containing 7A induce membranous nephropathy. *J Clin Invest.* 01 2016;126(7):2519-32.

43. Prunotto M, Carnevali ML, Candiano G, Murtas C, Bruschi M, Corradini E, et al. Autoimmunity in membranous nephropathy targets aldose reductase and SOD2. *J Am Soc Nephrol JASN*. mars 2010;21(3):507-19.
44. Bruschi M, Carnevali ML, Murtas C, Candiano G, Petretto A, Prunotto M, et al. Direct characterization of target podocyte antigens and auto-antibodies in human membranous glomerulonephritis: Alfa-enolase and borderline antigens. *J Proteomics*. 6 sept 2011;74(10):2008-17.
45. Sethi S, Debiec H, Madden B, Charlesworth MC, Morelle J, Gross L, et al. Neural epidermal growth factor-like1 protein (NELL-1) associated membranous nephropathy. *Kidney Int*. 7 oct 2019;
46. Sethi S, Debiec H, Madden B, Vivarelli M, Charlesworth MC, Ravindran A, et al. Semaphorin 3B-associated membranous nephropathy is a distinct type of disease predominantly present in pediatric patients. *Kidney Int*. 10 juin 2020;
47. Seikrit C, Ronco P, Debiec H. Factor H Autoantibodies and Membranous Nephropathy. *N Engl J Med*. 20 déc 2018;379(25):2479-81.
48. Augert A, Payré C, de Launoit Y, Gil J, Lambeau G, Bernard D. The M-type receptor PLA2R regulates senescence through the p53 pathway. *EMBO Rep*. mars 2009;10(3):271-7.
49. Škoberne A, Behnert A, Teng B, Fritzler MJ, Schiffer L, Pajek J, et al. Serum with phospholipase A2 receptor autoantibodies interferes with podocyte adhesion to collagen. *Eur J Clin Invest*. août 2014;44(8):753-65.
50. Herwig J, Skuza S, Sachs W, Sachs M, Failla AV, Rune G, et al. Thrombospondin Type 1 Domain-Containing 7A Localizes to the Slit Diaphragm and Stabilizes Membrane Dynamics of Fully Differentiated Podocytes. *J Am Soc Nephrol JASN*. mai 2019;30(5):824-39.
51. Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med*. 5 avr 2001;344(14):1058-66.
52. Sarma JV, Ward PA. The complement system. *Cell Tissue Res*. 2011;343(1):227-35.
53. Markiewski MM, Lambris JD. The Role of Complement in Inflammatory Diseases From Behind the Scenes into the Spotlight. *Am J Pathol*. sept 2007;171(3):715-27.
54. McCaughan JA, O'Rourke DM, Courtney AE. The complement cascade in kidney disease: from sideline to center stage. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. sept 2013;62(3):604-14.
55. Mao S, Zhang J. Role of complement in glomerular diseases. *J Recept Signal Transduct Res*. 2016;36(3):319-25.
56. Tan Y, Zhao M-H. Complement in glomerular diseases. *Nephrol Carlton Vic*. oct 2018;23 Suppl 4:11-5.
57. Carroll MC. The complement system in regulation of adaptive immunity. *Nat Immunol*. oct 2004;5(10):981-6.
58. Kemper C, Atkinson JP. T-cell regulation: with complements from innate immunity. *Nat Rev Immunol*. janv 2007;7(1):9-18.
59. Zipfel PF, Skerka C. Complement regulators and inhibitory proteins. *Nat Rev Immunol*.

oct 2009;9(10):729-40.

60. Salant DJ, Belok S, Madaio MP, Couser WG. A new role for complement in experimental membranous nephropathy in rats. *J Clin Invest.* déc 1980;66(6):1339-50.
61. Perkinson DT, Baker PJ, Couser WG, Johnson RJ, Adler S. Membrane attack complex deposition in experimental glomerular injury. *Am J Pathol.* juill 1985;120(1):121-8.
62. Cybulsky AV, Quigg RJ, Salant DJ. The membrane attack complex in complement-mediated glomerular epithelial cell injury: formation and stability of C5b-9 and C5b-7 in rat membranous nephropathy. *J Immunol Baltim Md 1950.* 1 sept 1986;137(5):1511-6.
63. Luo W, Oлару F, Miner JH, Beck LH, van der Vlag J, Thurman JM, et al. Alternative Pathway Is Essential for Glomerular Complement Activation and Proteinuria in a Mouse Model of Membranous Nephropathy. *Front Immunol.* 2018;9:1433.
64. Schiller B, He C, Salant DJ, Lim A, Alexander JJ, Quigg RJ. Inhibition of complement regulation is key to the pathogenesis of active Heymann nephritis. *J Exp Med.* 5 oct 1998;188(7):1353-8.
65. Kusunoki Y, Itami N, Tochimaru H, Takekoshi Y, Nagasawa S, Yoshiki T. Glomerular deposition of C4 cleavage fragment (C4d) and C4-binding protein in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Nephron.* 1989;51(1):17-9.
66. Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Chandra P, Haririan A, Mendley S, Weir MR, et al. Epidemiology and Pathophysiology of Glomerular C4d Staining in Native Kidney Biopsies. *Kidney Int Rep.* nov 2019;4(11):1555-67.
67. Val-Bernal JF, Garijo MF, Val D, Rodrigo E, Arias M. C4d immunohistochemical staining is a sensitive method to confirm immunoreactant deposition in formalin-fixed paraffin-embedded tissue in membranous glomerulonephritis. *Histol Histopathol.* 2011;26(11):1391-7.
68. Lai KN, Lo ST, Lai FM. Immunohistochemical study of the membrane attack complex of complement and S-protein in idiopathic and secondary membranous nephropathy. *Am J Pathol.* sept 1989;135(3):469-76.
69. Papagianni AA, Alexopoulos E, Leontsini M, Papadimitriou M. C5b-9 and adhesion molecules in human idiopathic membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 1 janv 2002;17(1):57-63.
70. Endo M, Fuke Y, Tamano M, Hidaka M, Ohsawa I, Fujita T, et al. Glomerular Deposition and Urinary Excretion of Complement Factor H in Idiopathic Membranous Nephropathy. *Nephron Clin Pract.* 2004;97(4):c147-53.
71. Brenchley PE, Coupes B, Short CD, O'Donoghue DJ, Ballardie FW, Mallick NP. Urinary C3dg and C5b-9 indicate active immune disease in human membranous nephropathy. *Kidney Int.* avr 1992;41(4):933-7.
72. Coupes BM, Kon SP, Brenchley PE, Short CD, Mallick NP. The temporal relationship between urinary C5b-9 and C3dg and clinical parameters in human membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 1993;8(5):397-401.
73. Kon SP, Coupes B, Short CD, Solomon LR, Raftery MJ, Mallick NP, et al. Urinary C5b-9

- excretion and clinical course in idiopathic human membranous nephropathy. *Kidney Int.* déc 1995;48(6):1953-8.
74. Brglez V, Boyer-Suavet S, Seitz-Polski B. Complement Pathways in Membranous Nephropathy: Complex and Multifactorial. *Kidney Int Rep.* mai 2020;5(5):572-4.
75. Bindon C, Hale G, Brüggemann M, Waldmann H. Human monoclonal IgG isotypes differ in complement activating function at the level of C4 as well as C1q. *J Exp Med.* 1 juill 1988;168(1):127-42.
76. Zhang M-F, Cui Z, Zhang Y-M, Qu Z, Wang X, Wang F, et al. Clinical and prognostic significance of glomerular C1q deposits in primary MN. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* oct 2018;485:152-7.
77. Huang CC, Lehman A, Albawardi A, Satoskar A, Brodsky S, Nadasdy G, et al. IgG subclass staining in renal biopsies with membranous glomerulonephritis indicates subclass switch during disease progression. *Mod Pathol.* juin 2013;26(6):799-805.
78. Lhotta K, Würzner R, König P. Glomerular deposition of mannose-binding lectin in human glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 1 avr 1999;14(4):881-6.
79. Hayashi N, Okada K, Matsui Y, Fujimoto K, Adachi H, Yamaya H, et al. Glomerular mannose-binding lectin deposition in intrinsic antigen-related membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 1 mai 2018;33(5):832-40.
80. Malhotra R, Wormald MR, Rudd PM, Fischer PB, Dwek RA, Sim RB. Glycosylation changes of IgG associated with rheumatoid arthritis can activate complement via the mannose-binding protein. *Nat Med.* mars 1995;1(3):237-43.
81. Bally S, Debiec H, Ponard D, Dijoud F, Rendu J, Fauré J, et al. Phospholipase A2 Receptor–Related Membranous Nephropathy and Mannan-Binding Lectin Deficiency. *J Am Soc Nephrol.* 1 déc 2016;27(12):3539-44.
82. Lhotta K, Würzner R, Rumpelt HJ, Eder P, Mayer G. Membranous nephropathy in a patient with hereditary complete complement C4 deficiency. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* avr 2004;19(4):990-3.
83. Ronco P, Debiec H. Molecular Pathogenesis of Membranous Nephropathy. *Annu Rev Pathol.* 17 oct 2019;
84. van den Born J, van den Heuvel LP, Bakker MA, Veerkamp JH, Assmann KJ, Weening JJ, et al. Distribution of GBM heparan sulfate proteoglycan core protein and side chains in human glomerular diseases. *Kidney Int.* févr 1993;43(2):454-63.
85. Kelly U, Yu L, Kumar P, Ding J-D, Jiang H, Hageman GS, et al. Heparan sulfate, including that in Bruch's membrane, inhibits the complement alternative pathway: implications for age-related macular degeneration. *J Immunol Baltim Md 1950.* 1 nov 2010;185(9):5486-94.
86. Moll S, Miot S, Sadallah S, Gudat F, Mihatsch MJ, Schifferli JA. No complement receptor 1 stumps on podocytes in human glomerulopathies. *Kidney Int.* 1 janv 2001;59(1):160-8.
87. Kerjaschki D, Schulze M, Binder S, Kain R, Ojha PP, Susani M, et al. Transcellular transport and membrane insertion of the C5b-9 membrane attack complex of complement by

- glomerular epithelial cells in experimental membranous nephropathy. *J Immunol Baltim Md* 1950. 15 juill 1989;143(2):546-52.
88. Nangaku M, Shankland SJ, Couser WG. Cellular Response to Injury in Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 1 mai 2005;16(5):1195-204.
89. Neale TJ, Ullrich R, Ojha P, Poczewski H, Verhoeven AJ, Kerjaschki D. Reactive oxygen species and neutrophil respiratory burst cytochrome b558 are produced by kidney glomerular cells in passive Heymann nephritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 15 avr 1993;90(8):3645-9.
90. Kerjaschki D, Neale TJ. Molecular mechanisms of glomerular injury in rat experimental membranous nephropathy (Heymann nephritis). *J Am Soc Nephrol JASN*. déc 1996;7(12):2518-26.
91. McMillan JI, Riordan JW, Couser WG, Pollock AS, Lovett DH. Characterization of a glomerular epithelial cell metalloproteinase as matrix metalloproteinase-9 with enhanced expression in a model of membranous nephropathy. *J Clin Invest*. 15 févr 1996;97(4):1094-101.
92. Topham PS, Haydar SA, Kuphal R, Lightfoot JD, Salant DJ. Complement-mediated injury reversibly disrupts glomerular epithelial cell actin microfilaments and focal adhesions. *Kidney Int*. 1 mai 1999;55(5):1763-75.
93. Yuan H, Takeuchi E, Taylor GA, McLaughlin M, Brown D, Salant DJ. Nephrin Dissociates from Actin, and Its Expression Is Reduced in Early Experimental Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 1 avr 2002;13(4):946-56.
94. Takano T, Cybulsky AV. Complement C5b-9-Mediated Arachidonic Acid Metabolism in Glomerular Epithelial Cells. *Am J Pathol*. juin 2000;156(6):2091-101.
95. Av C, T T, J P, A K, J L, H P. Complement C5b-9 membrane attack complex increases expression of endoplasmic reticulum stress proteins in glomerular epithelial cells. *J Biol Chem*. 20 août 2002;277(44):41342-51.
96. Torbohm I, Schönermark M, Wingen A-M, Berger B, Rother K, Hänsch GM. C5b-8 and C5b-9 modulate the collagen release of human glomerular epithelial cells. *Kidney Int*. 1 avr 1990;37(4):1098-104.
97. Wilson HM, Minto AWM, Brown PAJ, Erwig L-P, Rees AJ. Transforming growth factor- β isoforms and glomerular injury in nephrotoxic nephritis. *Kidney Int*. juin 2000;57(6):2434-44.
98. Schiffer M, Bitzer M, Roberts IS, Kopp JB, ten Dijke P, Mundel P, et al. Apoptosis in podocytes induced by TGF-beta and Smad7. *J Clin Invest*. sept 2001;108(6):807-16.
99. Shankland SJ, Pippin JW, Couser WG. Complement (C5b-9) induces glomerular epithelial cell DNA synthesis but not proliferation in vitro. *Kidney Int*. août 1999;56(2):538-48.
100. Pippin JW, Durvasula R, Petermann A, Hiromura K, Couser WG, Shankland SJ. DNA damage is a novel response to sublytic complement C5b-9-induced injury in podocytes. *J Clin Invest*. 15 mars 2003;111(6):877-85.
101. Noel LH, Zanetti M, Droz D, Barbanel C. Long-term prognosis of idiopathic membranous glomerulonephritis: Study of 116 untreated patients. *Am J Med*. 1 janv 1979;66(1):82-90.

102. Davison AM, Cameron JS, Kerr DN, Ogg CS, Wilkinson RW. The natural history of renal function in untreated idiopathic membranous glomerulonephritis in adults. *Clin Nephrol.* août 1984;22(2):61-7.
103. Donadio JV, Torres VE, Velosa JA, Wagoner RD, Holley KE, Okamura M, et al. Idiopathic membranous nephropathy: the natural history of untreated patients. *Kidney Int.* mars 1988;33(3):708-15.
104. Cattran DC, Delmore T, Roscoe J, Cole E, Cardella C, Charron R, et al. A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 26 janv 1989;320(4):210-5.
105. Schieppati A, Mosconi L, Perna A, Mecca G, Bertani T, Garattini S, et al. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 8 juill 1993;329(2):85-9.
106. Agence de la Biomédecine. Rapport annuel 2018 du Réseau Epidémiologique et Information en Néphrologie (REIN). Report No.: 17.
107. Hofstra JM, Fervenza FC, Wetzels JFM. Treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Nat Rev Nephrol.* août 2013;9(8):443-58.
108. Cattran D, Brenchley P. Membranous nephropathy: thinking through the therapeutic options. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 1 janv 2017;32(suppl_1):i22-9.
109. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. 2012;86-97.
110. Remuzzi G, Chiurciu C, Abbate M, Brusegan V, Bontempelli M, Ruggenenti P. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. *Lancet Lond Engl.* 21 sept 2002;360(9337):923-4.
111. Fervenza FC, Cosio FG, Erickson SB, Specks U, Herzenberg AM, Dillon JJ, et al. Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int.* janv 2008;73(1):117-25.
112. Fervenza FC, Abraham RS, Erickson SB, Irazabal MV, Eirin A, Specks U, et al. Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy: a 2-year study. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* déc 2010;5(12):2188-98.
113. Dahan K, Debiec H, Plaisier E, Cachanado M, Rousseau A, Wakselman L, et al. Rituximab for Severe Membranous Nephropathy: A 6-Month Trial with Extended Follow-Up. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2017;28(1):348-58.
114. Seitz-Polski B, Dahan K, Debiec H, Rousseau A, Andreani M, Zaghrini C, et al. High-Dose Rituximab and Early Remission in PLA2R1-Related Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 7 août 2019;14(8):1173-82.
115. Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, Rovin BH, Lafayette RA, Aslam N, et al. Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy. *N Engl J Med.* 4 juill 2019;381(1):36-46.
116. Glasscock RJ. Diagnosis and natural course of membranous nephropathy. *Semin Nephrol.* juill 2003;23(4):324-32.

117. Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, Mitarai T, Yorioka N, Yoshimura A, et al. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. *Kidney Int.* avr 2004;65(4):1400-7.
118. Kanigicherla DAK, Short CD, Roberts SA, Hamilton P, Nikam M, Harris S, et al. Long-term outcomes of persistent disease and relapse in primary membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2016;31(12):2108-14.
119. Pei Y, Cattran D, Greenwood C. Predicting chronic renal insufficiency in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int.* oct 1992;42(4):960-6.
120. Branten AJW, du Buf-Vereijken PW, Klasen IS, Bosch FH, Feith GW, Hollander DA, et al. Urinary excretion of beta2-microglobulin and IgG predict prognosis in idiopathic membranous nephropathy: a validation study. *J Am Soc Nephrol JASN.* janv 2005;16(1):169-74.
121. Hoxha E, Thiele I, Zahner G, Panzer U, Harendza S, Stahl RAK. Phospholipase A2 receptor autoantibodies and clinical outcome in patients with primary membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol JASN.* juin 2014;25(6):1357-66.
122. Timmermans SAMEG, Abdul Hamid MA, Cohen Tervaert JW, Damoiseaux JGMC, van Paassen P, Limburg Renal Registry. Anti-PLA2R Antibodies as a Prognostic Factor in PLA2R-Related Membranous Nephropathy. *Am J Nephrol.* 2015;42(1):70-7.
123. Jullien P, Seitz Polski B, Maillard N, Thibaudin D, Laurent B, Ollier E, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody levels at diagnosis predicts spontaneous remission of idiopathic membranous nephropathy. *Clin Kidney J.* avr 2017;10(2):209-14.
124. Hoxha E, Harendza S, Pinnschmidt H, Panzer U, Stahl RAK. M-type phospholipase A2 receptor autoantibodies and renal function in patients with primary membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 7 nov 2014;9(11):1883-90.
125. Hoxha E, Harendza S, Pinnschmidt H, Panzer U, Stahl RAK. PLA2R antibody levels and clinical outcome in patients with membranous nephropathy and non-nephrotic range proteinuria under treatment with inhibitors of the renin-angiotensin system. *PloS One.* 2014;9(10):e110681.
126. Bech AP, Hofstra JM, Brenchley PE, Wetzels JFM. Association of anti-PLA₂R antibodies with outcomes after immunosuppressive therapy in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 7 août 2014;9(8):1386-92.
127. Oh YJ, Yang SH, Kim DK, Kang S-W, Kim YS. Autoantibodies against phospholipase A2 receptor in Korean patients with membranous nephropathy. *PloS One.* 2013;8(4):e62151.
128. Vanderlugt CL, Miller SD. Epitope spreading in immune-mediated diseases: implications for immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* févr 2002;2(2):85-95.
129. Seitz-Polski B, Dolla G, Payré C, Girard CA, Polidori J, Zorzi K, et al. Epitope Spreading of Autoantibody Response to PLA2R Associates with Poor Prognosis in Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2016;27(5):1517-33.
130. Seitz-Polski B, Lambeau G, Esnault V. Glomérulonéphrite extramembraneuse : mécanismes et histoire naturelle. *Néphrologie Thérapeutique.* 1 avr 2017;13:S75-81.

131. Seitz-Polski B, Debiec H, Rousseau A, Dahan K, Zaghrini C, Payré C, et al. Phospholipase A2 Receptor 1 Epitope Spreading at Baseline Predicts Reduced Likelihood of Remission of Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2018;29(2):401-8.
132. Li W, Zhao Y. Prognostic value of phospholipase A2 receptor in primary membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. sept 2019;51(9):1581-96.
133. Dong D, Fan T-T, Wang Y-Y, Zhang L, Song L, Zhang L. Relationship between renal tissues phospholipase A2 receptor and its serum antibody and clinical condition and prognosis of idiopathic membranous nephropathy: a meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2 déc 2019;20(1):444.
134. Yang Y, Wang C, Jin L, He F, Li C, Gao Q, et al. IgG4 anti-phospholipase A2 receptor might activate lectin and alternative complement pathway meanwhile in idiopathic membranous nephropathy: an inspiration from a cross-sectional study. *Immunol Res*. 2016;64(4):919-30.
135. Chi JN, Lai TS, Wu CF, Fu TY, Chou YH, Chiu YL, et al. The relationship of anti-phospholipase A2 receptor antibody and C5a complement with disease activity and short-term outcome in idiopathic membranous nephropathy. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi*. mai 2019;118(5):898-906.
136. Sloan RP, Schwartz MM, Korbet SM, Borok RZ. Long-term outcome in systemic lupus erythematosus membranous glomerulonephritis. *Lupus Nephritis Collaborative Study Group*. *J Am Soc Nephrol JASN*. févr 1996;7(2):299-305.
137. Mercadal L, Montcel ST du, Nochy D, Queffeuilou G, Piette J-C, Isnard-Bagnis C, et al. Factors affecting outcome and prognosis in membranous lupus nephropathy. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. oct 2002;17(10):1771-8.
138. Lai KN, Li PK, Lui SF, Au TC, Tam JS, Tong KL, et al. Membranous nephropathy related to hepatitis B virus in adults. *N Engl J Med*. 23 mai 1991;324(21):1457-63.
139. Lefaucheur C, Stengel B, Nochy D, Martel P, Hill GS, Jacquot C, et al. Membranous nephropathy and cancer: Epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association. *Kidney Int*. oct 2006;70(8):1510-7.
140. Goutaudier V, Perrochia H, Mucha S, Bonnet M, Delmas S, Garo F, et al. C5b9 Deposition in Glomerular Capillaries Is Associated With Poor Kidney Allograft Survival in Antibody-Mediated Rejection. *Front Immunol*. 2019;10:235.
141. Ma H, Sandor DG, Beck LH. The role of complement in membranous nephropathy. *Semin Nephrol*. nov 2013;33(6):531-42.
142. Mollnes TE, Lea T, Harboe M, Tschopp J. Monoclonal Antibodies Recognizing a Neoantigen of Poly(C9) Detect the Human Terminal Complement Complex in Tissue and Plasma. *Scand J Immunol*. 1985;22(2):183-95.
143. Kerjaschki D, Exner M, Ullrich R, Susani M, Curtiss LK, Witztum JL, et al. Pathogenic antibodies inhibit the binding of apolipoproteins to megalin/gp330 in passive Heymann nephritis. *J Clin Invest*. 1 nov 1997;100(9):2303-9.
144. Neale TJ, Ojha PP, Exner M, Poczewski H, Rüger B, Witztum JL, et al. Proteinuria in

passive Heymann nephritis is associated with lipid peroxidation and formation of adducts on type IV collagen. *J Clin Invest.* oct 1994;94(4):1577-84.

145. Exner M, Susani M, Witztum JL, Hovorka A, Curtiss LK, Spitzauer S, et al. Lipoproteins accumulate in immune deposits and are modified by lipid peroxidation in passive Heymann nephritis. *Am J Pathol.* oct 1996;149(4):1313-20.

146. Vivarelli M, Emma F, Pellé T, Gerken C, Pedicelli S, Diomedi-Camassei F, et al. Genetic homogeneity but IgG subclass–dependent clinical variability of alloimmune membranous nephropathy with anti-neutral endopeptidase antibodies. *Kidney Int.* 1 mars 2015;87(3):602-9.

147. Tomas NM, Meyer-Schwesinger C, von Spiegel H, Kotb AM, Zahner G, Hoxha E, et al. A Heterologous Model of Thrombospondin Type 1 Domain-Containing 7A-Associated Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* nov 2017;28(11):3262-77.

148. Leenaerts PL, Hall BM, Van Damme BJ, Daha MR, Vanrenterghem YF. Active Heymann nephritis in complement component C6 deficient rats. *Kidney Int.* juin 1995;47(6):1604-14.

149. Spicer T, Tran GT, Killingsworth MC, Carter NM, Power DA, Paizis K, et al. Rats Complement Component 6-Deficient PVG Induction of Passive Heymann Nephritis in Boyd. In 2007.

150. Meyer-Schwesinger C, Dehde S, Klug P, Becker JU, Mathey S, Arefi K, et al. Nephrotic Syndrome and Subepithelial Deposits in a Mouse Model of Immune-Mediated Anti-Podocyte Glomerulonephritis. *J Immunol.* 15 sept 2011;187(6):3218-29.

151. Zipfel PF, Wiech T, Rudnick R, Afonso S, Person F, Skerka C. Complement Inhibitors in Clinical Trials for Glomerular Diseases. *Front Immunol.* 27 sept 2019;10:2166.

SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*
- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

RESUME

Contexte : La glomérulonéphrite extra-membraneuse est la première cause de syndrome néphrotique chez le sujet caucasien non diabétique. Elle peut être primitive ou secondaire à diverses étiologies. Son pronostic est variable et son traitement controversé en raison notamment de sa toxicité potentielle. Actuellement, il n'existe pas de marqueur pronostique fiable, commun à toutes les formes de glomérulonéphrite extra-membraneuse, et disponible en routine permettant de prédire l'évolution de la maladie et de guider la prise en charge thérapeutique. L'implication du complément dans cette pathologie est démontrée depuis longtemps. Notre hypothèse était que les dépôts glomérulaires de C5b-9 - témoignant de l'activation complète de la cascade du complément - soient corrélés au pronostic de la maladie. Cette étude avait pour objectif d'étudier la fréquence et l'impact pronostique des dépôts glomérulaires de C5b-9 dans la glomérulonéphrite extra-membraneuse, qu'elle soit primitive ou secondaire.

Matériels et méthodes : Nous avons sélectionné rétrospectivement tous les patients ayant eu un diagnostic de glomérulonéphrite extra-membraneuse entre décembre 2004 et 2015, pour lesquels la biopsie rénale avait été interprétée au CHU de Montpellier. Les dépôts glomérulaires de PLA2R1, C4d et C5b-9 étaient recherchés en immunohistochimie.

Résultats : Soixante-trois patients ont été inclus, dont 45 glomérulonéphrites extra-membraneuses primitives et 19 glomérulonéphrites extra-membraneuses secondaires. Vingt-neuf patients (45.3 %) présentaient des dépôts glomérulaires de C5b-9. Les patients ayant des dépôts glomérulaires de C5b-9 avaient une présentation clinico-biologique initiale plus sévère, avaient une moins bonne survie rénale et atteignaient moins fréquemment la rémission clinique au cours du suivi que les patients ne présentant pas de dépôt.

Conclusion : L'utilisation du marquage C5b-9 permettrait de distinguer, dès le diagnostic, les patients les plus à risque d'évoluer vers l'insuffisance rénale chronique et l'échec thérapeutique, qui pourraient bénéficier d'un suivi plus rapproché ainsi que d'un traitement spécifique plus précoce. D'autres études seront nécessaires dans le futur pour valider l'intérêt de ce marquage histologique.

Mots clés : Glomérulonéphrite extra-membraneuse, syndrome néphrotique, système du complément, complexe d'attaque membranaire, insuffisance rénale chronique, protéinurie