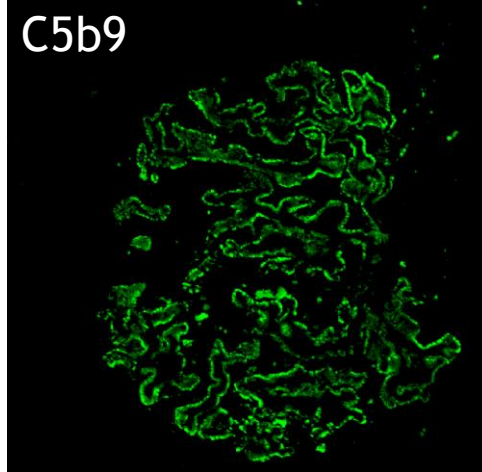
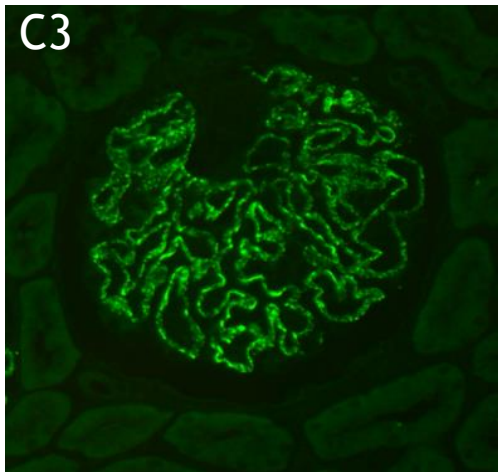
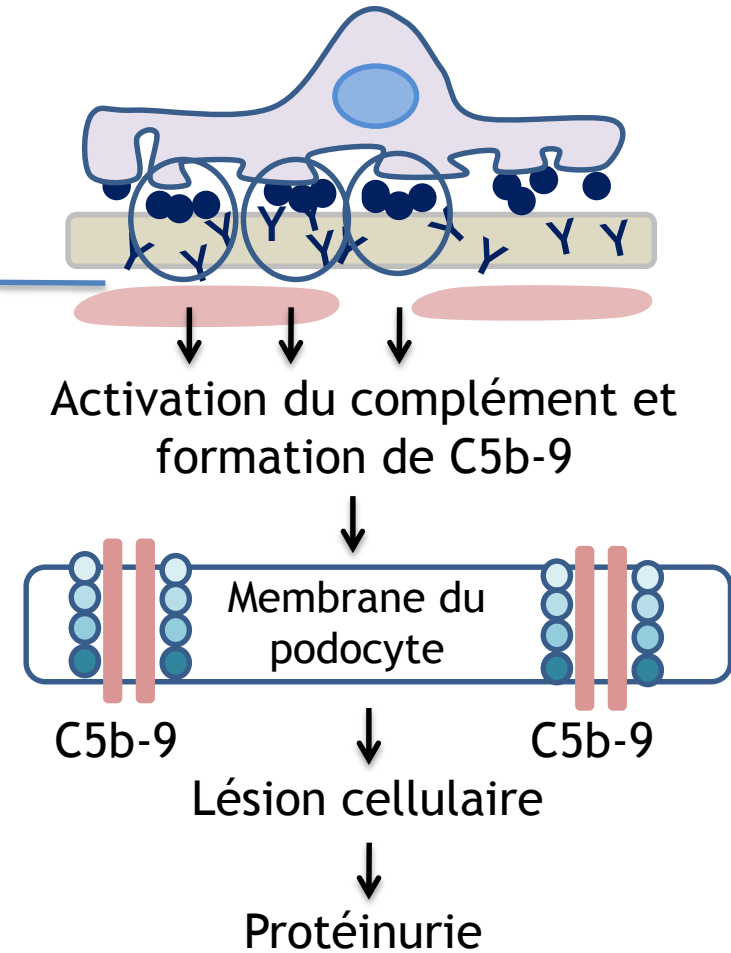
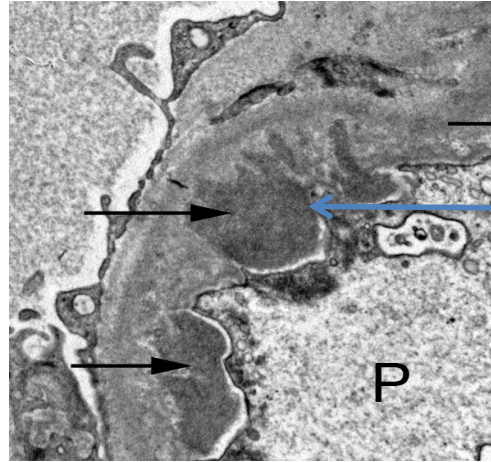
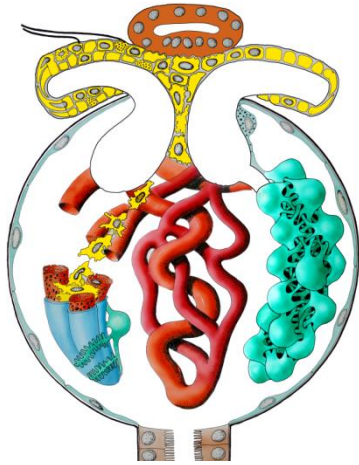


Les mécanismes des glomérulopathies extra-membraneuses, où en est la recherche dans ce domaine?

Pierre Ronco
INSERM UMR_S 702
Service de Néphrologie et Dialyses,
Hôpital Tenon, Paris

Journée maladies rares
Hôpital Necker
5 novembre 2016

L'exemple des GEM



Cause majeure de fuite de protéines urinaires et insuffisance rénale

Causes des glomérulopathies extramembraneuses

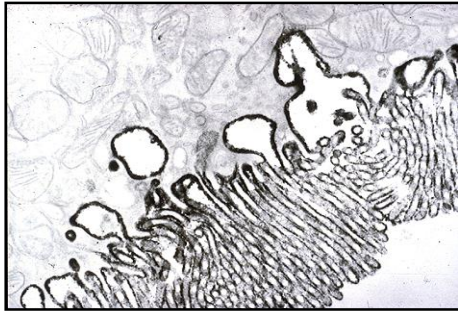
- 30 % associés avec :
 - infections
 - cancers
 - maladies auto-immunes
 - médicaments
- 70% de formes « idiopathiques »
- Traitement controversé à cause de l'évolution imprévisible, des effets secondaires des traitements et du manque de données physiopathologiques
- Protéinurie : longtemps le seul biomarqueur pour le suivi des patients

De l'intérêt des modèles expérimentaux

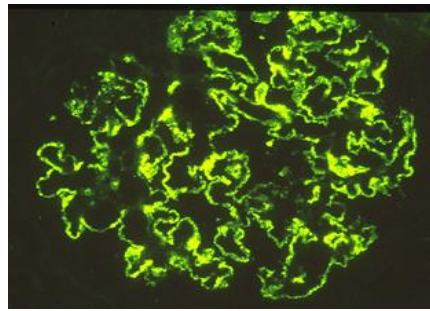


Walter Heymann, Cleveland, 1959

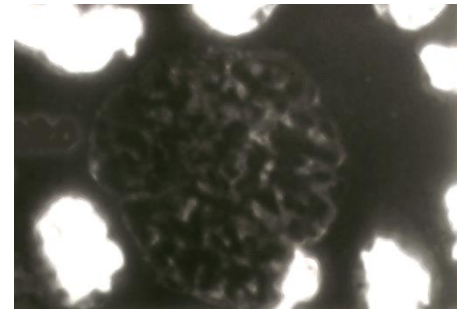
Néphrite de Heymann



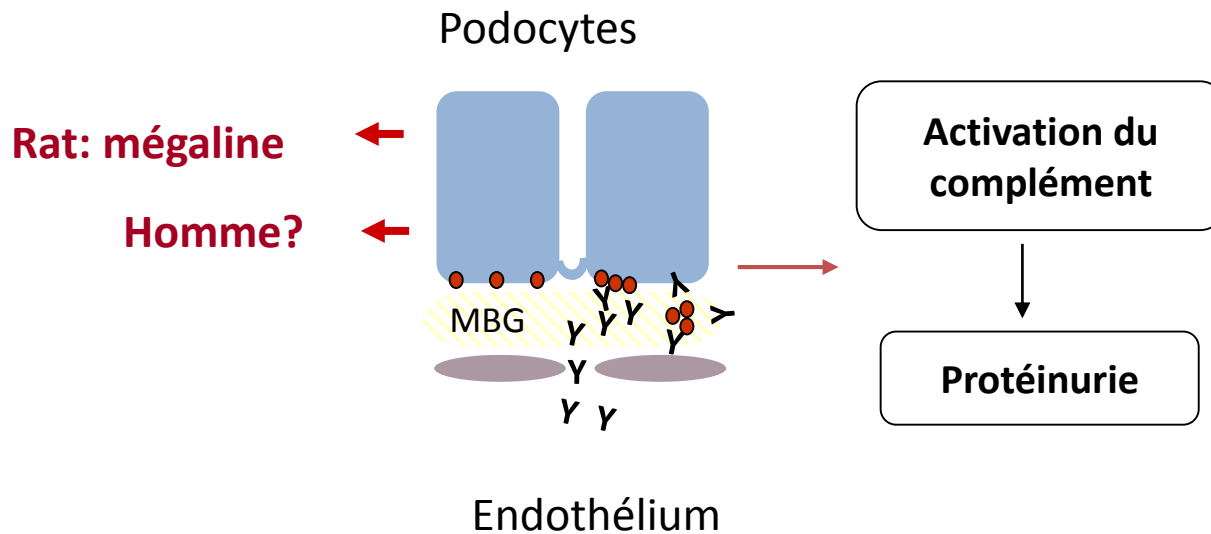
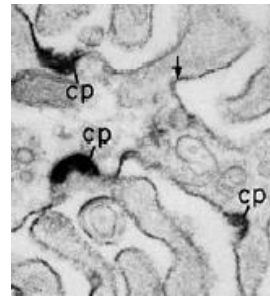
BB rénale



Dépôts d'IgG



Mégaline, la cible antigénique de la NH



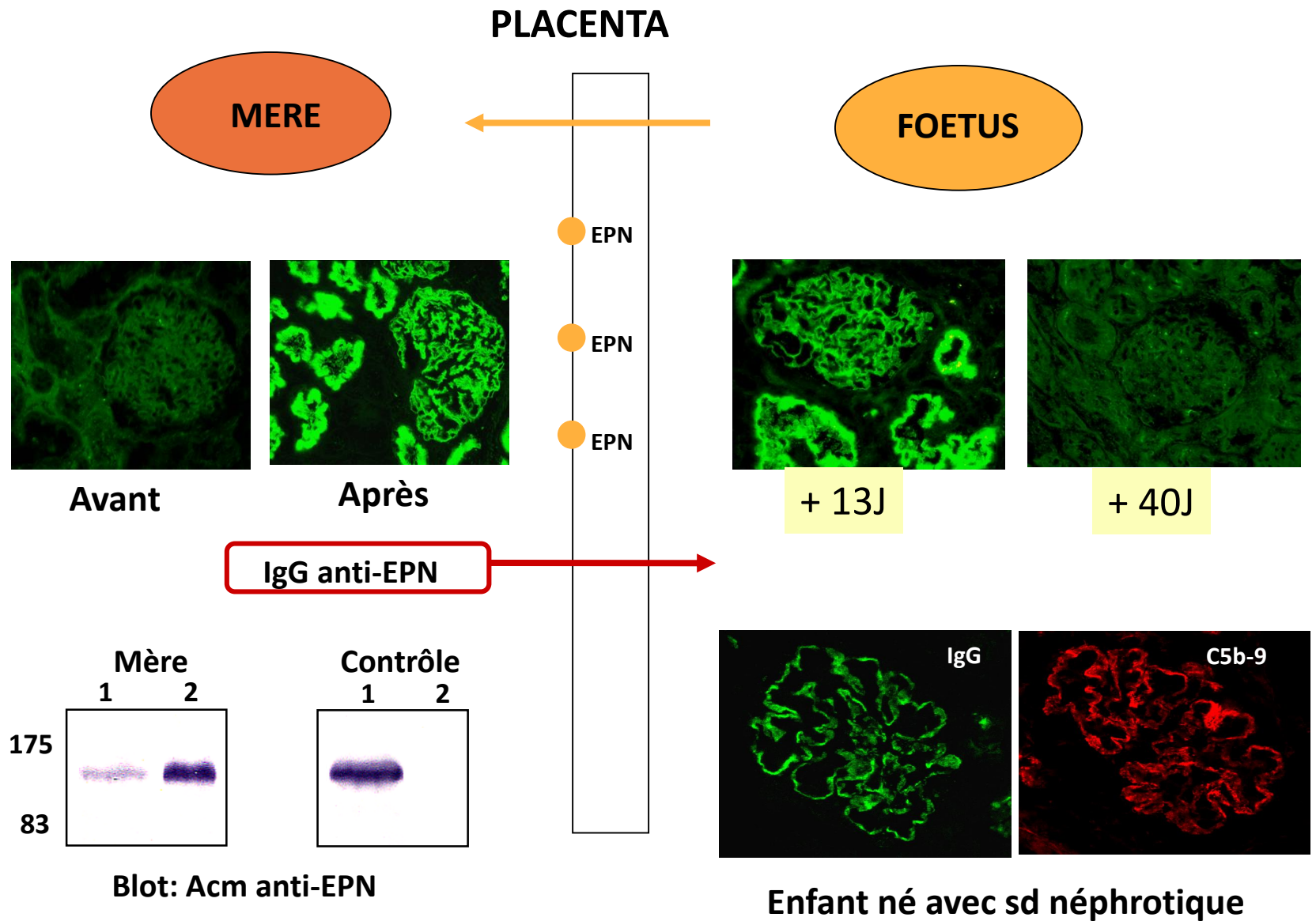
Formation des dépôts immuns *in situ*

Du modèle expérimental à la maladie



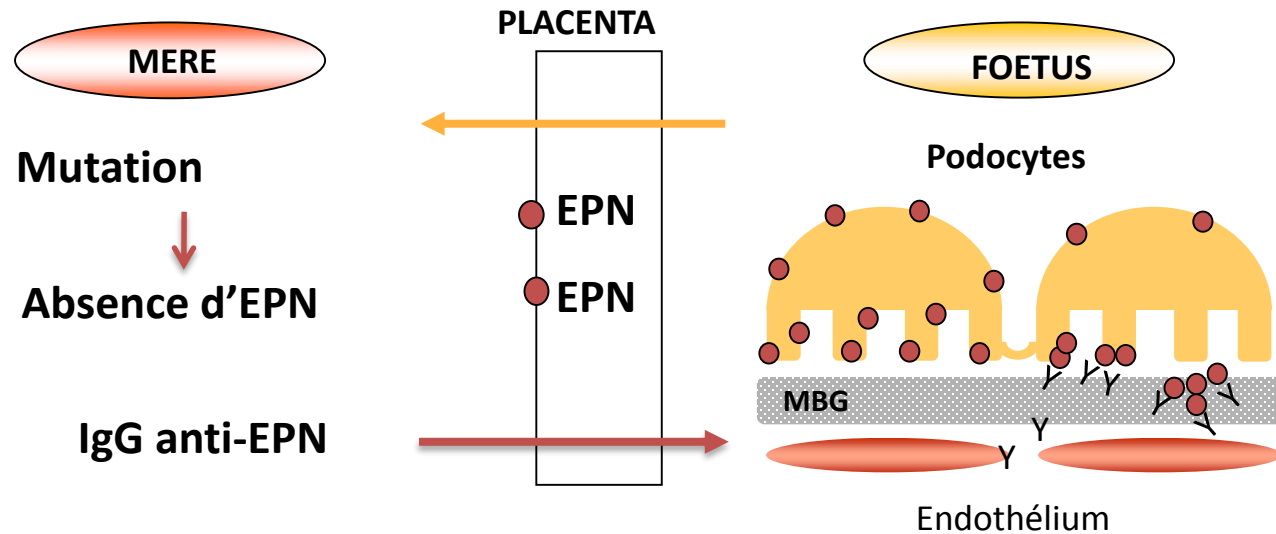
De l'intérêt de la collaboration avec les pédiatres : le cas Hugo D.

- 34 Semaines de gestation : oligo-hydramnios et reins « hypertrophiques »
 - 38 Semaines : naissance
 - Premiers jours : détresse respiratoire et oligo-anurie, puis syndrome néphrotique et HTA
 - 4 Semaines : ponction-biopsie rénale (sous scanner)
 - Tests infectieux négatifs : syphilis, toxoplasmose, hépatite B, cytomegalovirus
 - Test de Coombs négatif, complément normal
-



Debiec et al. N Engl J Med. 2002, 346:2053

Glomérulopathies Allo-Immunes Materno-foetales



Debiec et al. N Engl J Med 2002 and Lancet 2004

Cinq familles

Maroc

Pays Bas

Portugal

Allemagne

Italie

GEM « idiopathique » auto-immune

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JULY 2, 2009

VOL. 361 NO. 1

M-Type Phospholipase A₂ Receptor as Target Antigen in Idiopathic Membranous Nephropathy

Laurence H. Beck, Jr., M.D., Ph.D., Ramon G.B. Bonegio, M.D., Gérard Lambeau, Ph.D., David M. Beck, B.A.,
David W. Powell, Ph.D., Timothy D. Cummins, M.S., Jon B. Klein, M.D., Ph.D., and David J. Salant, M.D.

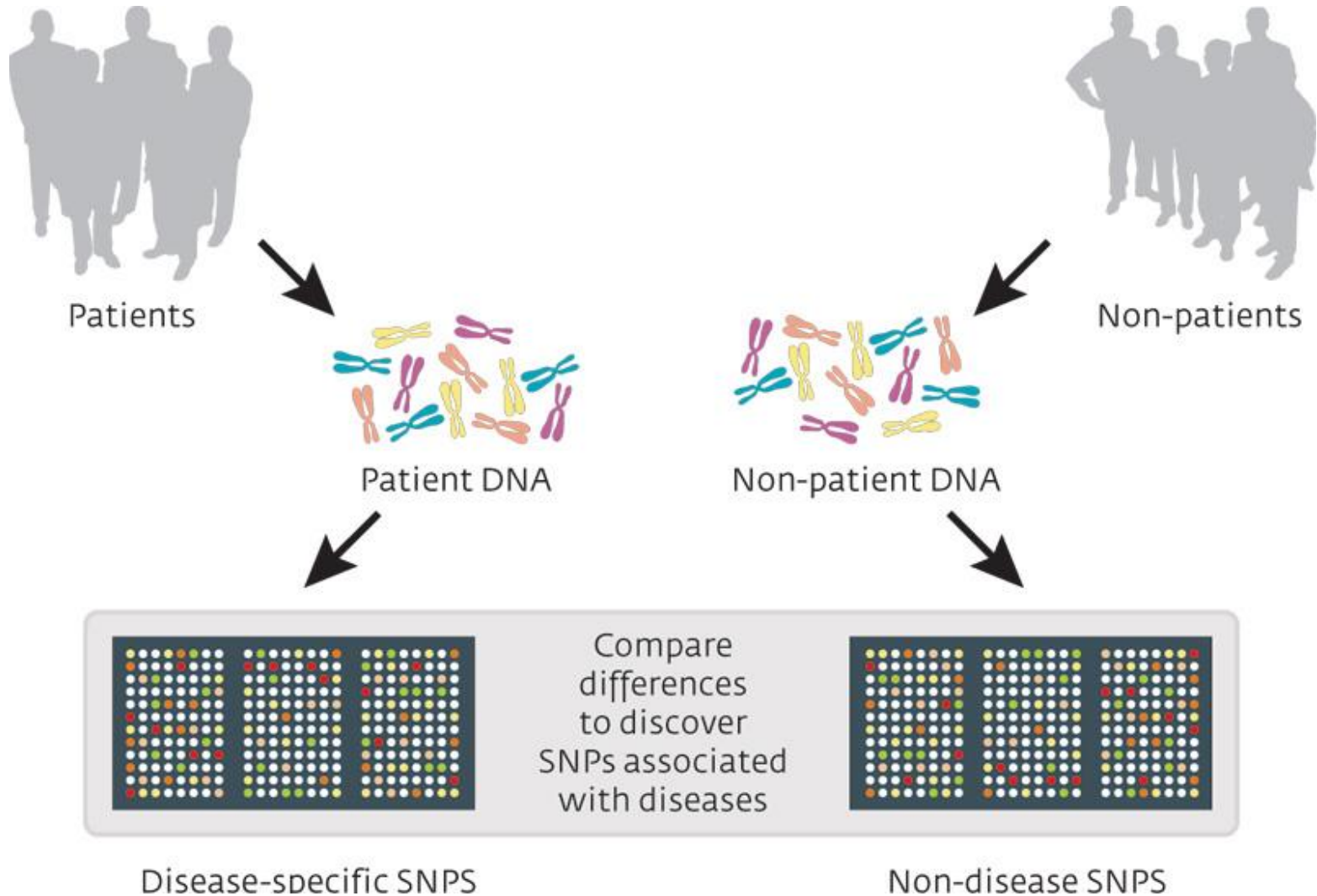
De l'intérêt de la collaboration européenne

- **Trois cohortes**

	Patients	Contrôles
Français	75	157
Hollandais	146	1,832
Britanniques	335	349
Total	556	2,338

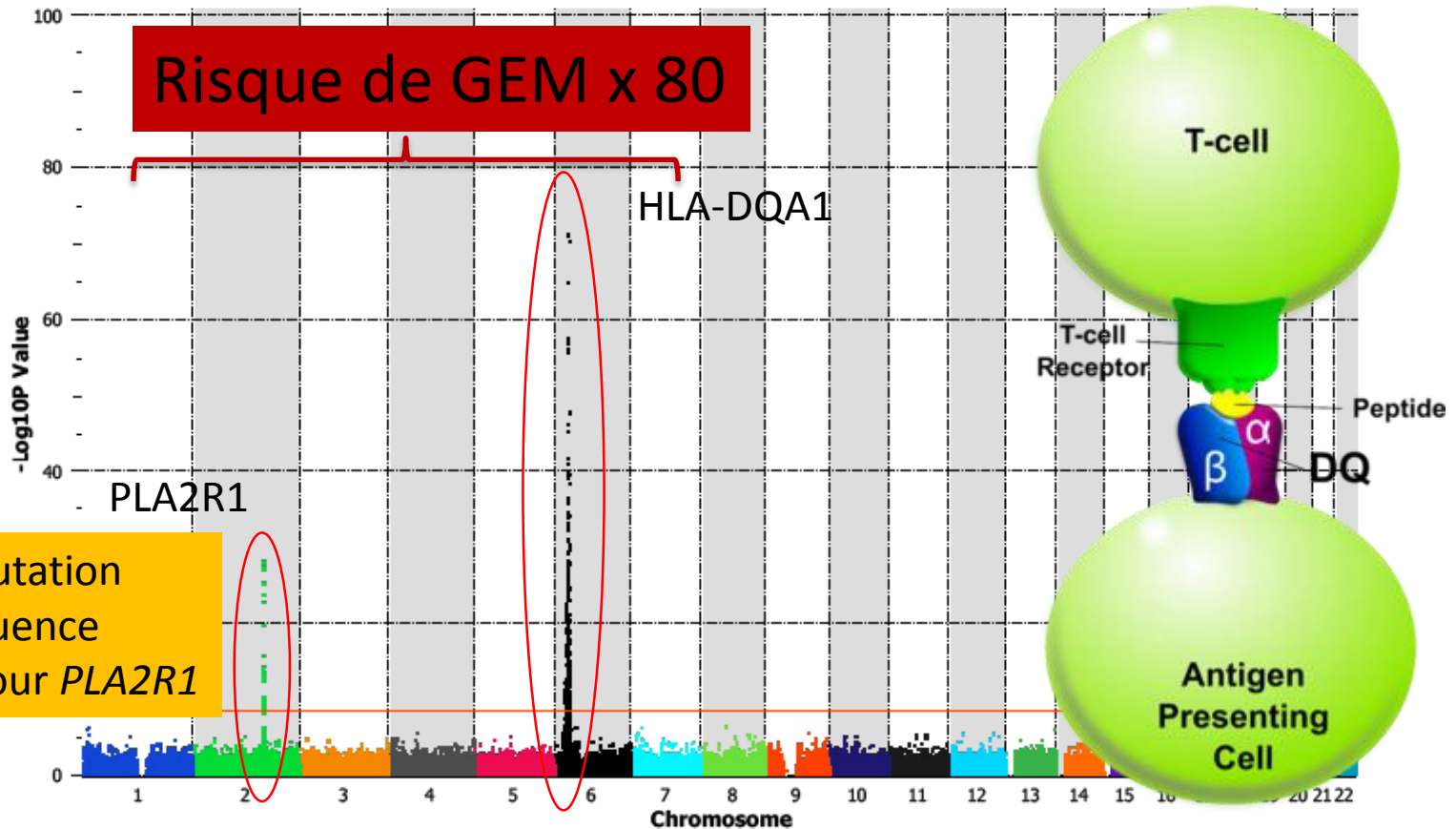
Analyse GWAS des patients avec GEM idiopathique

Principe des études pangénomiques



La GEM résulte de l'association rare de variants génétiques communs

556 Patients ; 2338 contrôles (Consortium Euro MN = F+UK+NL)

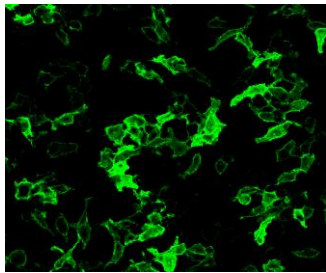


Stanescu et al, New Engl J Med, 2011, 364: 616 ;
Coenen et al, J Am Soc Nephrol, 2013,24:677

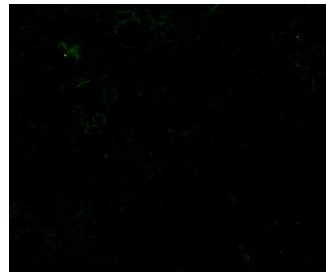
Développement de tests diagnostiques : La Recherche Translationnelle au service des patients

Tests sanguins (EUROIMMUNE)

→ Immunofluorescence
indirecte test IIFT



Cellules HEK293
transfectées avec
PLA2R



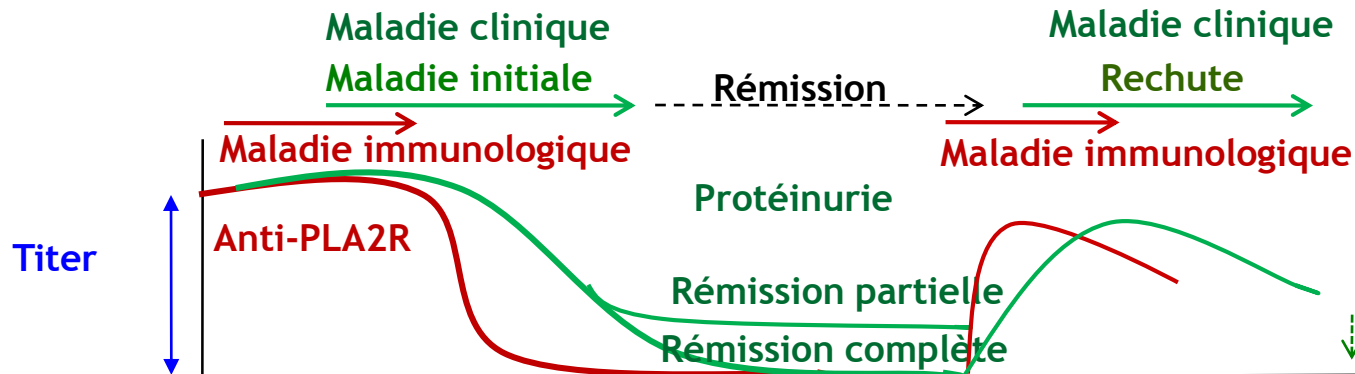
Cellules HEK293 non
transfectées

→ ELISA-PLA2R

Meta-analysis (2014)

- 15 études, 2212 patients
- Spécificité = 99%
(95% CI : 96-100%)
- Sensitivité = 78%
(95% CI : 66-87%)

*Du et al, PLoSOne 2014,
9:e104936*

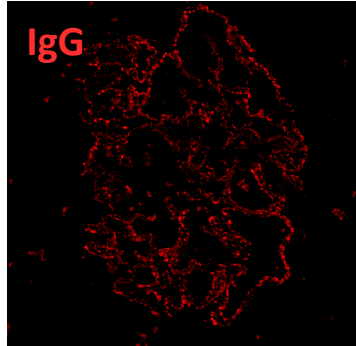
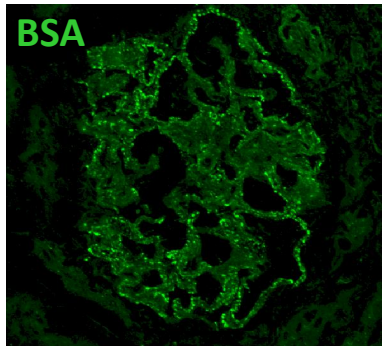
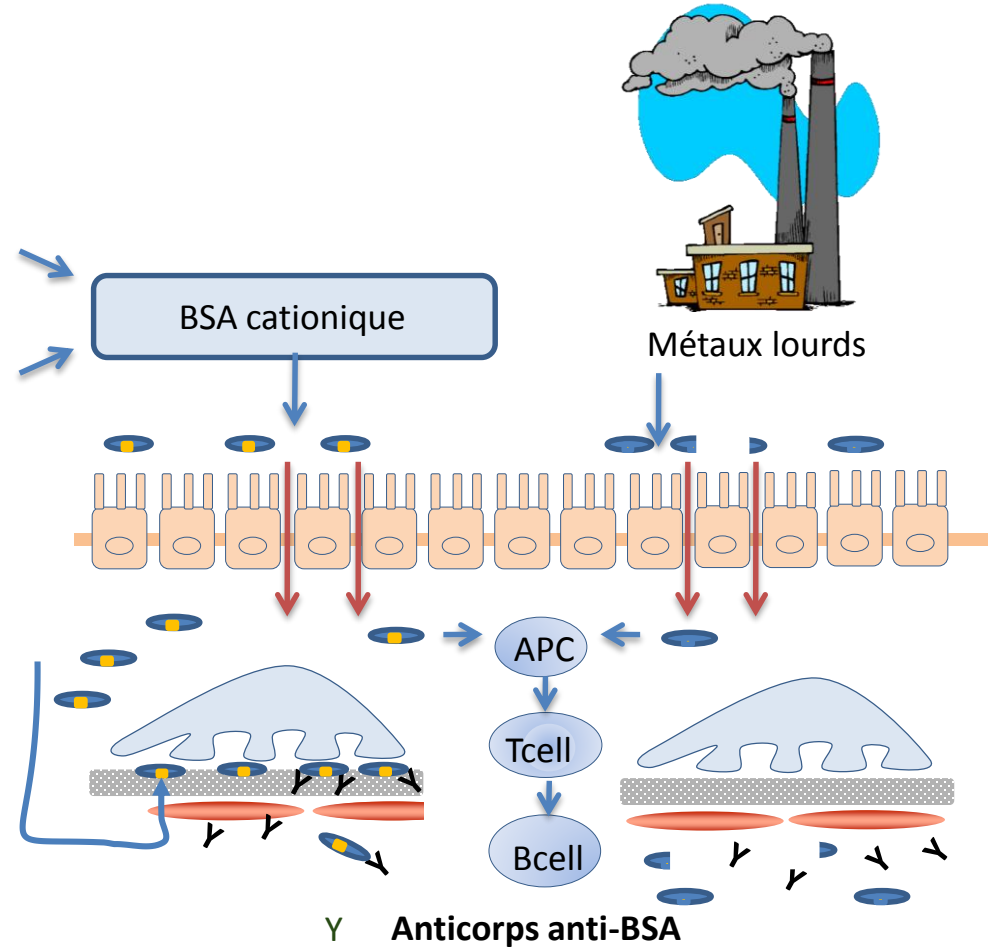


Identification de facteurs déclenchants : L'exemple de l'albumine bovine (BSA)



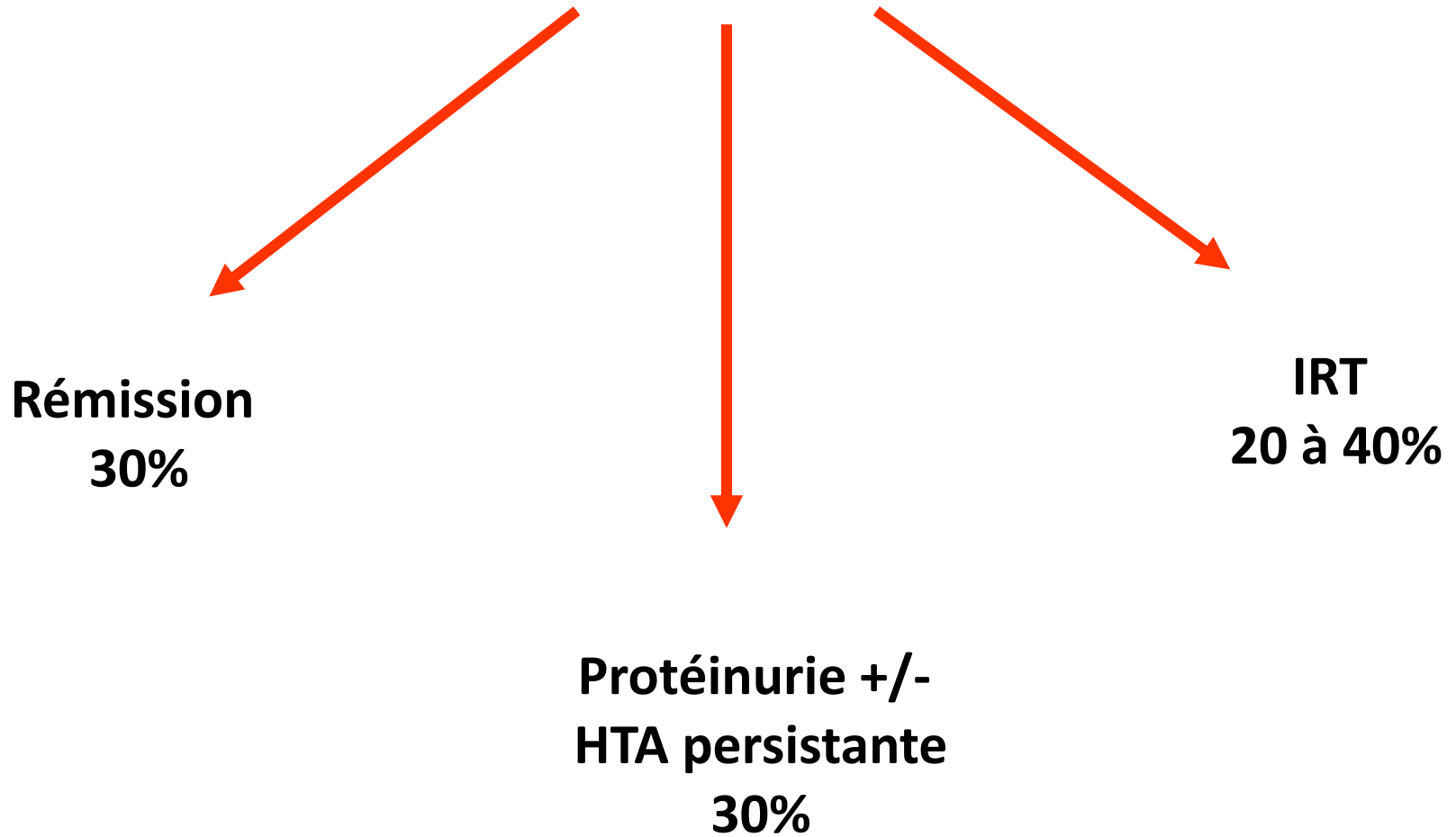
Lait/viande

Microbiote
intestinal



Debiec et al, New Engl J Med, 2011, 364:2101

Evolution des GEM



Glomérulonéphrite extra membraneuse idiopathique

Syndrome néphrotique persistant > 6-12 mois

Alkylants + corticoïdes

Ponticelli C, KI 1995

Jha V, JASN 2007

ACI

Ciclosporine

Cattran, KI 2001

Tacrolimus

Praga, KI 2008

Corticoïdes



Cellcept

ACTH

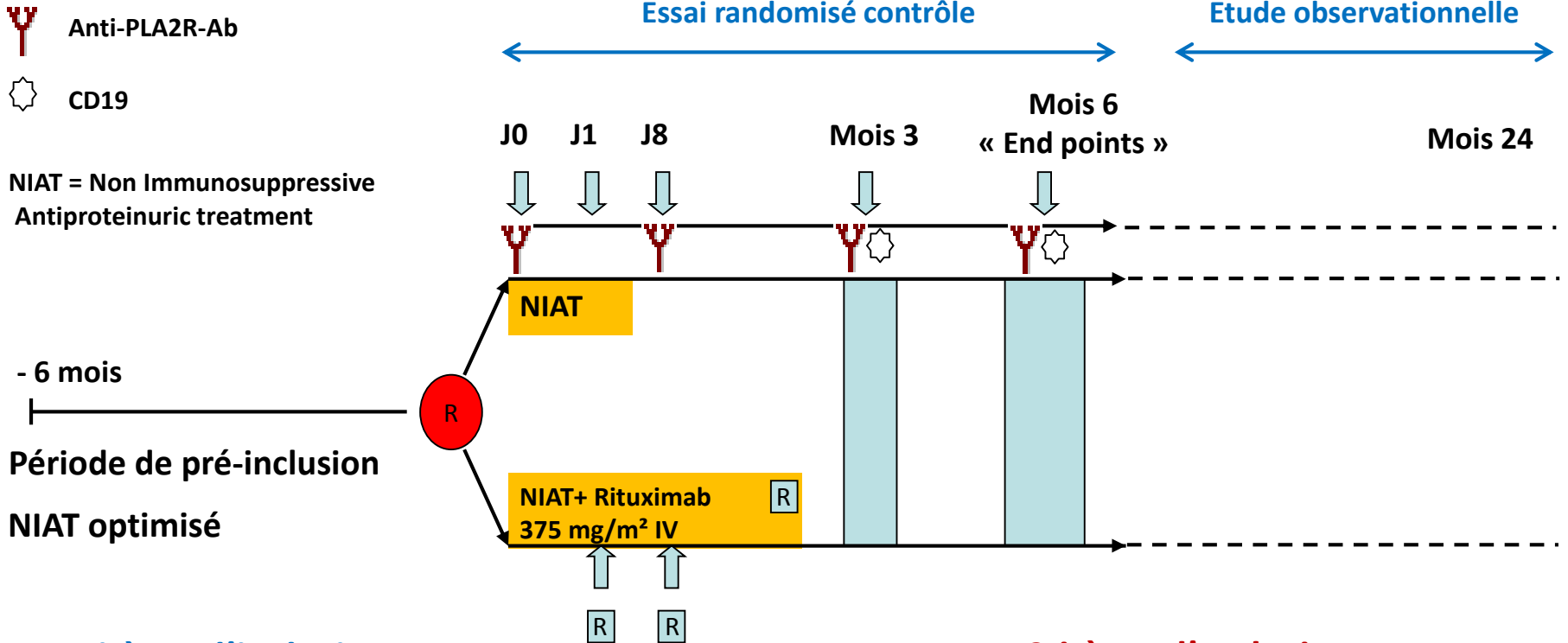
Eculizumab

Rituximab

Limites et complications des thérapies classiques immunosuppressives

- Taux de rémission : environ 60-70%, plus élevé avec anticalcineurines (mais rechutes +++)
- Effets secondaires des agents alkylants (infection, cancer +++): Brandt, JASN 2014, 25:150
- Taux de rechute élevé et toxicité rénale avec les anticalcineurines : Cattran, KI 2001, 59:1484

Schéma du protocole d'étude



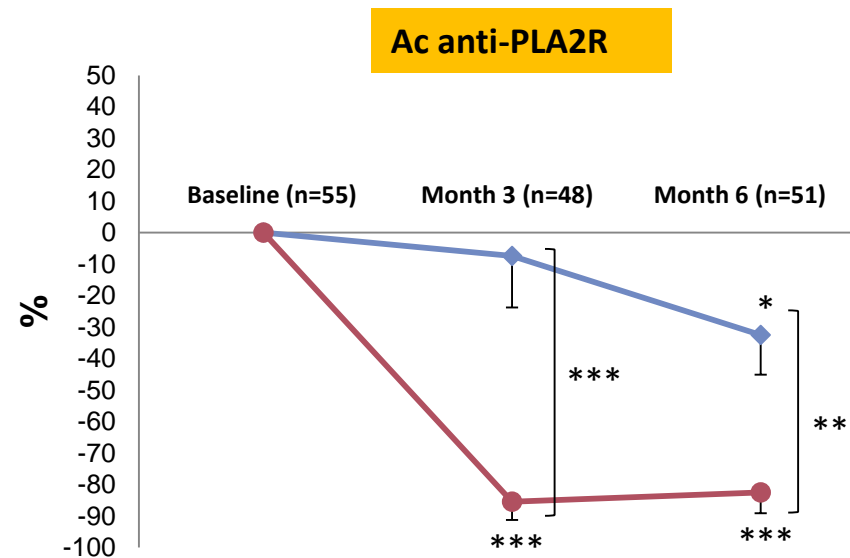
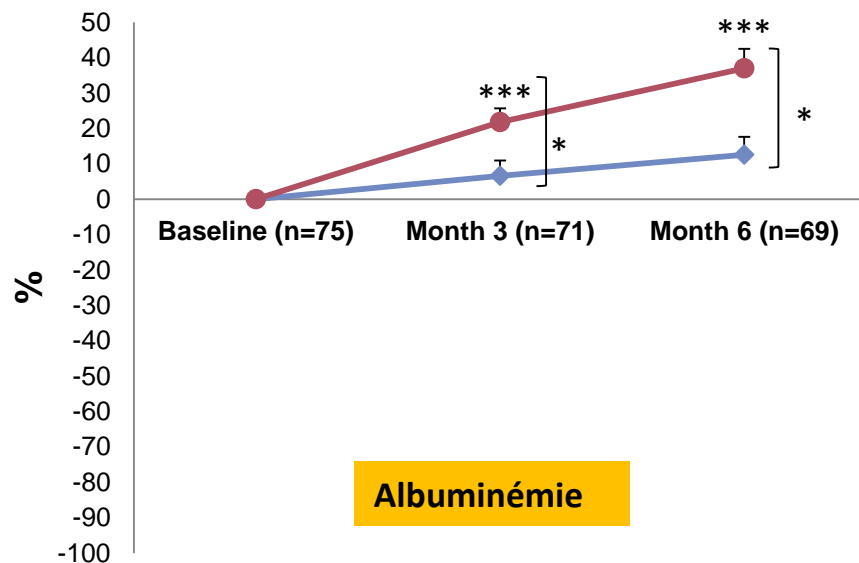
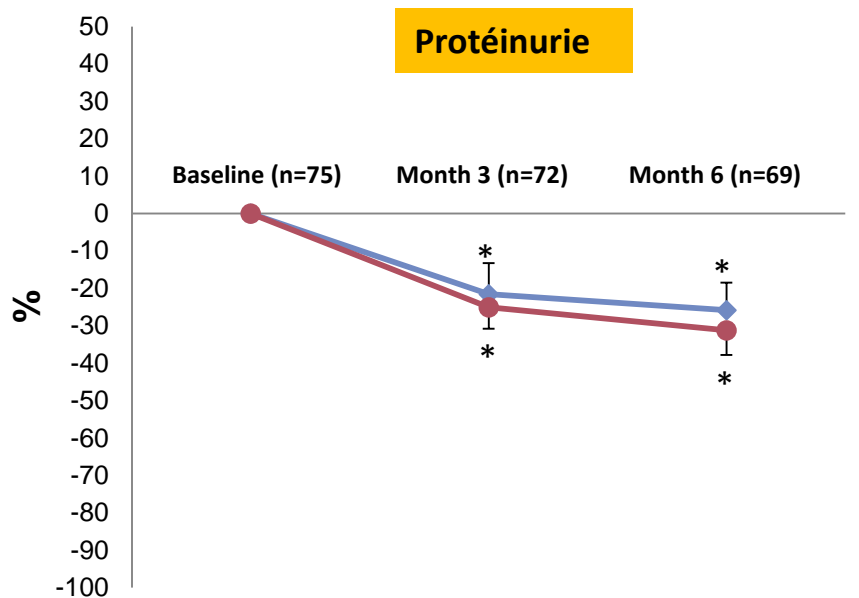
Critères d'inclusion :

- > 18 ans
- GEM idiopathique
- SN > 6 mois
- eGFR > 30 ml/min/1.73 m²
- 2 mesures de protéinurie

Critères d'exclusion :

- GEM secondaire
- Grossesse/allaitement
- IS dans les 3 derniers mois
- Infection active

% variation de la protéinurie, de l'albuminémie, et du titre d' anticorps anti-PLA2R



Patients PLA2R+

NIAT
NIAT-RTX

Dahan et al, JASN 2016 on line

Résultats au dernier suivi

End point	NIAT-rituximab group (N=37)	NIAT group (N=38)	P Value
Remission, complete and partial*	24 (64.9 [49.5; 80.2])	13 (34.2 [19.1; 49.3])	<0.01
Protein-to-creatinine ratio mg/g	2194.8 (1309.8; 5310.0)	4701.1 (2027.8; 8265.3)	0.02
Serum albumin level - g/L	32 (26 ; 35)	27 (20 ; 30)	0.03
Serum creatinine - $\mu\text{mol/L}$	101 (87 ; 135)	97.2 (78.5 ; 133.5)	0.50
eGFR - ml/min/1.73 m ²	61.1 (48.7 ; 83.4)	73.1(50.4; 90.5)	0.48

Dahan et al, JASN 2016 on line

Evènements indésirables graves

Severe Adverse Events	Rituximab Group (N=37)	NIAT group (N=38)
	<i>no. of events</i>	
Acute renal failure	0	2
Infection		
Prostatitis	1	0
Pleural effusion	0	1
Cardiac and vascular disorders		
Myocardial infarction	1	1
Critical limb ischemia	0	1
Mesenteric Ischemia	1	0
Carotid endarterectomy	1	0
Cancer	0	1
Acute hepatitis	0	1
Others		
Oedema	1	1
Pain	1	0
Total	6	8

Conclusions

- Nouveaux antigènes podocytaires : endopeptidase neutre (nouveau-né), PLA2R (80 à 85%), THSD7A (2 à 3%)
- Nouveaux tests diagnostiques : anticorps anti-PLA2R (et anti-THSD7A) spécifiques
- Nouveaux biomarqueurs pour la surveillance des traitements : anticorps anti-PLA2R
- Nouveaux effets délétères de l'environnement (alimentation, pollution)
- Nouveaux traitements mieux tolérés : Rituximab

Remerciements

Hanna Debiec

Pédiatres

Bergamo (I)

G. Remuzzi

M. Abbate

Nijmegen (NL)

J. Wetzels

J. Hofstra

UK

R. Kleta (London)

P. Mathieson (Bristol)

A. Rees (Vienna)

CNG (Evry)

D. Bacq-Daian

V. Guignonis (Limoges, F)

A. Bensman (Paris, F)

G. Deschênes (Paris, F)

T. Ulinski (Paris, F)

J. Nauta (Rotterdam, NL)

F. Janssen (Brussels, B)

J. Nortier (Brussels, B)

D. Bockenbauer (London, UK)

M. Kemper (Hamburg, D)

F. Emma, M. Vivarelli (Rome, I)

G. Klaus (Marburg, D)

B. Stengel (Paris, F)