**SYNOPSIS**

**SjoGEM : Maladie de Sjögren et Glomérulonéphrite extramembraneuse**

1. **Investigateurs principaux**
* GALLIOU Marion (investigateur principal) : Interne DES Médecine interne à Paris. marion.galliou@aphp.fr
* Dr CHEVALIER Kevin (co-investigateur) : Docteur Junior, DES Médecine interne à Paris. kevin.chevalier@aphp.fr
* Dr DANG Julien (co-investigateur) : Chef de clinique, service de néphrologie, CHU Bicêtre. julien.dang@aphp.fr
* Pr SEROR Raphaèle (Responsable scientifique) : Service de rhumatologie, CHU Bicêtre, Centre de Références maladies auto-immunes systémiques rares. raphaele.seror@aphp.fr
1. **Rationnel de l’étude**

La maladie de Sjögren (MS) est une maladie auto-immune systémique caractérisée par une infiltration lymphocytaire des épithéliums glandulaires exocrines, notamment des glandes salivaires et lacrymales. Il s’agit d’une maladie rare, avec une prévalence estimée à 61 / 100.000 habitants pour la MS primitive (1), qui touche le plus souvent les femmes d’une cinquantaine d’années. La MS est dite « primitive » quand il n’existe pas d’autre maladie auto-immune chez le patient ou « associée » quand elle s’exprime dans le contexte d’une autre maladie auto-immune telle que le lupus systémique ou la polyarthrite rhumatoïde. La MS se caractérise essentiellement par une triade clinique : sécheresse, fatigue et douleurs articulaires mais d’autres atteintes dites « systémiques » (ou « extra-glandulaires ») existent chez 30 à 40% des patients (atteintes neurologiques, pulmonaires ou rénales).

L’atteinte rénale au cours de la MS est peu fréquente, survenant chez moins de 10% des patients, sous la forme d’une néphropathie tubulo-interstitielle (2) dans 75% des cas, et plus rarement d’une néphropathie glomérulaire dans 25% des cas. Parmi ces derniers, la glomérulonéphrite membrano-proliférative, en rapport avec une cryoglobulinémie satellite de la MS, est de loin la plus fréquente (3), alors que la glomérulonéphrite extramembraneuse (GEM) n’est retrouvée que dans 4% des cas (4).

La GEM est une maladie caractérisée par un épaississement pathologique de la membrane basale glomérulaire, suite à des dépôts de complexes immuns constitués d’immunoglobulines et de complément à son versant externe. Elle représente actuellement la première cause de syndrome néphrotique de l’adulte non diabétique (5). Les causes de GEM sont historiquement séparées en deux catégories : les GEM primitives (80% des cas) et les GEM secondaires à une pathologie auto-immune, une infection, une prise de médicament, de toxique ou un cancer (20% des cas) (6). Dans les deux cas, il existe des dépôts d’anticorps reconnaissant des antigènes-cibles podocytaires ou extra-glomérulaires, dont certains ont été décrits comme associés à des causes spécifiques de GEM secondaires, tels que l’exostosine 1 /2 et NCAM-1 dans les maladies auto-immunes (7).

La MS est une cause très rare de GEM secondaire, contrairement au lupus systémique (5) ou encore à la polyarthrite rhumatoïde (8), dont l’épidémiologie, les facteurs de risque, et le phénotype sont encore mal connus. Certains auteurs ont par exemple souligné, comme au cours du lupus (9), un facteur ethnique dans l’expression clinique de la MS (10). Une étude récente chinoise a proposé un nomogramme de prédiction de risque de GEM chez les patients atteints de MS comprenant, entre autres, le compte de globules blancs, la créatininémie, le taux de C3, et l’atteinte pulmonaire interstitielle (11).

Dans la littérature, quelques séries de cas et case report décrivent des patients atteints d’une maladie de Sjögren primitive et d’une GEM, notamment 2 études chinoises avec respectivement 13 (12) et 35 patients (10). A notre connaissance, notre étude sera la première de ce type à l’échelle de la France. Par ailleurs, plusieurs études se sont intéressées d’un côté aux atteintes rénales dans la MS primitive, et d’un autre aux différentes causes de GEM, avec notamment une description des auto-antigènes en fonction des étiologies.

L’objectif de notre étude est donc de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques, immunologiques et histologiques des patients ayant présentés une GEM dans le cadre d’une MS primitive, leur prise en charge ainsi que leur pronostic rénal. La population cible sera constituée de patients suivis dans différents centres français participant à l’étude. Notre cohorte sera comparée à des patients atteints de GEM lupique pure (classe V exclusive) et à une cohorte de patients atteints de MS sans atteinte rénale.

1. **Objectifs de l’étude**
* Décrire les caractéristiques cliniques, biologiques et immunologiques des patients atteints GEM dans le cadre d’une MS primitive, par comparaison à une cohorte de patients atteints de GEM lupique (cohorte rétrospective nationale, étude réalisée par le Dr Kevin Chevalier)
* Décrire les traitements introduits au diagnostic de GEM et leurs effets sur le pronostic rénal et global de la maladie
* Rechercher les éventuels facteurs de risque de GEM, par comparaison à une cohorte de patients avec MS sans atteinte rénale (cohorte Paris-Saclay)
* Caractériser les antigènes-cibles dans les dépôts extramembraneux sur la biopsie rénale (par immunohistochimie ou spectrométrie de masse, localement ou de façon centralisée à Bicêtre)
1. **Méthodologie**
2. *Design de l’étude*

Étude observationnelle, rétrospective, multicentrique

1. *Patients*

***Critères d’inclusion***

* Patients âgés de 18 ans ou plus
* Diagnostic de MS, selon les critères ACR-EULAR de 2016, primitive
* Et diagnostic de GEM prouvée histologiquement

***Critères d’exclusion***

* Diagnostic de lupus systémique selon les critères ACR-EULAR 2019 ou toute autre connectivite
* Refus de participation à une étude scientifique

Au vu de la prévalence estimée de la MS primitive et de la part d’atteinte glomérulaire de type GEM au cours des atteintes rénales décrites dans les précédentes études (1)(4), nous estimons pouvoir collecter une quarantaine de patients.

Nous avons fait le choix de ne pas définir une durée de suivi minimale pour l’inclusion, afin de ne pas omettre des patients qui développeraient d’emblée une atteinte sévère de la maladie.

1. *Recueil des données*

Les données anonymisées seront recueillies via :

* Un formulaire de rapport de cas, transmis à tous les centres participant à l’étude.
* Un screening des bases de données adaptées selon le centre : croisement des codages anatomopathologiques, cohortes de patients atteints de MS déjà phénotypés, et de toute base de données institutionnelle jugée localement exhaustive

Les données seront collectées grâce aux dossiers patients informatisés (*Cf* questionnaire ci-joint).

Les caractéristiques suivantes seront recueillies :

* Les données démographiques, l’origine ethnique, les antécédents médicaux notamment de maladie rénale.
* Les critères diagnostiques de la MS (test objectif du syndrome sec, BGSA, bilan auto-immun), les critères clinico-biologiques d’atteinte rénale au diagnostic de GEM, ainsi que les résultats de la biopsie rénale, et la présence éventuelle d’anticorps circulants spécifiques de GEM.
* Le score ESSDAI au diagnostic de la MS, de la GEM, et en cumulé, qui peut être calculé de manière rétrospective
* Le traitement instauré au diagnostic de GEM, et en cas de rechute ou échec de traitement.

Pour évaluer l’effet des traitements, la réponse rénale sera définie de la façon suivante ; en accord avec les recommandations KDIGO 2024 :

* Rémission complète = protéinurie des 24h <0,5 g/j ou rapport protéinurie/créatininurie <0,05 g/mmol), pas d’altération fonction de la fonction rénale (déclin du DFG < 15%)
* Partielle = protéinurie des 24h entre 0,5 – 3 g/j avec diminution de la protéinurie de 50% par rapport à l’inclusion, pas d’altération de la fonction rénale (déclin du DFG < 15%)
* Pas de rémission = aucune des deux situations ci-dessus
* Rechute = réapparition d’une protéinurie, apparition d’une protéinurie chez un patient initialement non protéinurique

Les autres critères de suivi suivants seront recueillis à 6 mois, 12 mois, 18 mois, 24 mois, 5 ans et à la dernière visite : les taux de créatininémie, de protéinurie/créatininurie, la réponse systémique de la MS via le score ESSDAI. De plus, nous allons collecter les données concernant la mise en dialyse, l’éventuelle transplantation rénale et la survenue du décès.

Par ailleurs, si le panel d’antigènes spécifiques de GEM (PLA2R, THDS7A, NELL1, NCAM, EXT) et les sous classes d’immunoglobulines n’ont pas été déterminés localement, un complément d’analyse sur les lames de biopsie rénale – si disponibles – pourra être réalisé de manière centralisée au laboratoire d’anatomopathologie du CHU de Bicêtre par le Pr Sophie FERLICOT (immunohistochimie ou spectrométrie de masse).

1. *Analyses statistiques*

Les variables continues seront décrites à l’aide de médiane et d’écart interquartile (IQR 25-75), et les variables catégorielles seront présentées sous forme d'effectifs et de pourcentages.

Les différences de fréquence pour les variables qualitatives seront comparées à l'aide de tests χ2. Des tests non paramétriques seront utilisés pour les variables quantitatives.

La méthode de Kaplan Meier sera utilisée pour analyser la survenue d’une rechute rénale.

Tous les tests sont bilatéraux et une valeur p <0,05 est considérée comme statistiquement significative.

1. *Éthique*

Dans le cadre de cette étude, une note d’information et de non-opposition à l’utilisation des données médicales sera transmise, par chaque investigateur, aux patients qu’il aura inclus. En cas d’opposition, l’ensemble des données concernant le-dit patient seront détruites de la base de données.

1. *Règle d’authorship*

La participation du CRI (Club Rhumatismes et Inflammations) sera mentionnée dans les remerciements.

Chaque collaborateur sera cité dans les co-auteurs, en pondération du nombre de cas rapportés.

1. **Références bibliographiques**

1. Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F, et al. Epidemiology of primary Sjögren’s syndrome: a systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis. nov 2015;74(11):1983‑9.

2. François H, Mariette X. Renal involvement in primary Sjögren syndrome. Nat Rev Nephrol. févr 2016;12(2):82‑93.

3. Goules AV, Tatouli IP, Moutsopoulos HM, Tzioufas AG. Clinically significant renal involvement in primary Sjögren’s syndrome: clinical presentation and outcome. Arthritis Rheum. nov 2013;65(11):2945‑53.

4. Jasiek M, Karras A, Le Guern V, Krastinova E, Mesbah R, Faguer S, et al. A multicentre study of 95 biopsy-proven cases of renal disease in primary Sjögren’s syndrome. Rheumatol Oxf Engl. 1 mars 2017;56(3):362‑70.

5. Alsharhan L, Beck LH. Membranous Nephropathy: Core Curriculum 2021. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. mars 2021;77(3):440‑53.

6. Couser WG. Primary Membranous Nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol CJASN. 7 juin 2017;12(6):983‑97.

7. Ronco P, Plaisier E, Debiec H. Advances in Membranous Nephropathy. J Clin Med. 5 févr 2021;10(4):607.

8. Zand L, Fervenza FC, Nasr SH, Sethi S. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with autoimmune diseases. J Nephrol. avr 2014;27(2):165‑71.

9. Fernández M, Alarcón GS, Calvo-Alén J, Andrade R, McGwin G, Vilá LM, et al. A multiethnic, multicenter cohort of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) as a model for the study of ethnic disparities in SLE. Arthritis Rheum. 15 mai 2007;57(4):576‑84.

10. Beydon M, Seror R, Le Guern V, Chretien P, Mariette X, Nocturne G. Impact of patient ancestry on heterogeneity of Sjögren’s disease. RMD Open. mars 2023;9(1):e002955.

11. Development of a nomogram for membranous nephropathy prediction in patients with primary Sjögren’s syndrome: a 6-year retrospective study - PubMed [Internet]. [cité 22 avr 2024]. Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38633257/

12. Chen R, Wang J, Xie Q, Xue J, Hao C. Sjögren’s syndrome complicated with membranous nephropathy, a cause or coincidence? Int J Rheum Dis. août 2021;24(8):1086‑94.