



# ***REMERCIEMENTS***

A tous mes Maitres,

Je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordé pour la réalisation de ce travail et pour la transmission des clefs de notre exercice.

Pendant ces quatre années de résidanat, vous m'avez communiqué votre passion et votre rigueur nécessaires à la pratique de notre métier. J'ai pu apprécier vos qualités humaines envers les patients.

Voyez par ce travail le témoignage de ma profonde reconnaissance et de ma respectueuse admiration.

# *RÉSUMÉ*

# La Glomérulonéphrite Extra-Membraneuse Primitive :

## Place du Protocole de Ponticelli

Étude observationnelle, comparative et analytique sur une série rétrospective.

### Résumé:

**Introduction:** L'indication et l'efficacité des différents traitements de la glomérulonéphrite extra-membraneuse primitive (GEMP) sont controversées. Notre travail vise à évaluer les aspects évolutifs des patients traités selon le protocole de Ponticelli.

**Patients et méthodes:** Nous avons mené une étude rétrospective sur une période de 11 ans (2010-2020) incluant 30 cas primitives, après avoir éliminé les GEM secondaires, ayant reçu le traitement selon le protocole de Ponticelli. Le critère principal de l'étude était l'obtention d'une rémission du syndrome néphrotique ou l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale. Nous avons aussi comparé les taux de rémission avec ceux qui ont reçu autres traitements.

**Résultats:** 97 patients ont une GEM avec une prédominance féminine (60%) et un âge moyen de  $\pm 14,9$  ans. Le bilan étiologique a retrouvé une GEM primitive chez 67 patients. Après une période d'observation de 6 mois (M6), 8% des patients ont obtenu une rémission complète ou partielle. Trente patients ont reçu un traitement immunosuppresseur selon le schéma proposé par Ponticelli avec une rémission totale de 40% à M12 et 50% à M24. Les effets secondaires étaient survenus chez 11 patients soit 36 % dont 4 étaient des complications sévères entraînant le décès. La créatininémie et la protéinurie à M8 sont identifiées comme des facteurs prédictifs de non-réponse ( $p < 0.01$ ). Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative de survie globale entre le groupe traité par Protocole de Ponticelli comparé au groupe non traité ( $p=0.2$ ) ni sur la survie rénale ( $p=0.1$ ).

**Conclusion:** Malgré les bons résultats rapportés par la littérature sur l'utilisation du Protocole de Ponticelli, nous avons trouvé des taux de rémission plus faibles, mais comparables avec les patients à faible risque évolutifs; avec ce qui est reporté. Les effets indésirables non négligeables incitent à recourir à des traitements moins toxiques.

Nous avons aussi déterminé des facteurs pronostics afin de guider l'attitude thérapeutique.

Cela a un impact pratique immédiat et va permettre de servir de base pour des travaux de recherche futurs et souligne la nécessité de recourir à une étude multicentrique, qui présente l'avantages de s'affranchir des biais de recrutement et de l'effet-centre.

**Mots clés:** Glomérulonéphrite extra membraneuse ; Syndrome néphrotique ; Ponticelli ; Traitement ; Cyclophosphamide.

# **Primary Extra-Membranous Glomerulonephritis:**

## **Place of the Ponticelli's Regimen**

Observational, comparative and analytical study on a retrospective series

### **Abstract:**

**Introduction:** The indication and efficacy of different treatments for primary membranous glomerulonephritis (PMG) are controversial. Our work aims to evaluate the evolutive aspects of patients treated according to the Ponticelli's regimen.

**Patients and methods:** We conducted a retrospective study over a period of 11 years (2010-2020) including 30 cases of PMN retained as primary among after eliminating secondary causes and received Ponticelli's regimen. The primary endpoint of the study was an achievement of remission of the nephrotic syndrome or a progression to end-stage kidney disease (ESKD). We did also compare remission rates with those who received other treatments.

**Results:** 97 patients had MN with a female predominance (60%) and a mean age of  $\pm 14.9$  years. The etiological workup found primary MN in 67 patients. Forty-seven patients were put on symptomatic treatment. After an observation period of 6 months (M6), 8% of the patients achieved complete or partial remission. Thirty patients received immunosuppressive therapy according to the regimen proposed by Ponticelli with a total remission of 40% at M12 and 50% at M24. Side effects occurred in 11 patients (36%), 4 of whom were severe complications leading to death. Creatininemia and proteinuria at M8 were identified as predictive factors of non response ( $p < 0.01$ ).

We did not find any significant difference in overall survival between the groups ( $p=0.2$ ) or in renal survival ( $p=0.1$ ).

**Conclusion:** Despite the good results reported in the literature on the use of the Ponticelli's regimen, we found lower, but comparable remission rates with patients at low risk of progression, than reported. Significant side effects prompt the use of less toxic treatments.

We also determined prognostic factors to guide the therapeutic attitude.

This has an immediate practical impact and will serve as a basis for future research and highlight the need for a multicenter study, which has the advantage of being free of recruitment bias and center's effect.

**Key words:** Membranous glomerulonephritis; Nephrotic syndrome; Ponticelli; Treatment; Cyclophosphamide

## Liste des acronymes

AAN : Anticorps Antinucléaires

ACTH : Hormone adénocorticotrope

AR : Absence de rémission

ARAI : Antagoniste du récepteur de l'angiotensine II

C1q : Complexe C1q du complément

C3 : Fraction C3 du complément

CAM : Complexe d'attaque membranaire

ClCr : Clairance de la créatinine

CO : Corticothérapie orale

CRP : Protéine C Réactive

CT : Cholestérol total

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

ECBU : Étude Cytobactériologique des Urines

ECG : Électrocardiogramme

EPP : Électrophorèse des protéines plasmatiques

GEM : Glomérulonéphrite extra-membraneuse

GEMP : Glomérulonéphrite extra-membraneuse Primitive

GGT : Gamma glutamyl transpeptidase

HBV : Virus de l'hépatite B

HDL : Lipoprotéine de haute densité

HDL : Lipoprotéine de haute densité

ICN : Inhibiteurs de la calcineurine

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

IF : Immunofluorescence

IG : Immunoglobuline

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

IRCT : Insuffisance Rénale Chronique Terminale

IS : Immunosuppresseurs

ISRAA : Inhibiteur du système rénine angiotensine aldostérone

KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes

LDL : Lipoprotéine de Basse densité

MBG : Membrane basale glomérulaire

MDRD : Modification of Diet in Renal Disease

ME : Microscopie électronique

MMF : Mycophénolate mofétil

MO : Microscopie optique

NIH : National Institutes of Health

NL: Néphropathie lupique

PBR : Ponction biopsie rénale

PDV: Perdu de vue

PLA2R1 : Récepteurs de la Phospholipase A2 de type 1

PSA : Antigène prostatique spécifique

RC : Rémission complète

RP : Rémission partielle

RTX :Rituximab

SRAA : Système rénine angiotensine aldostérone

TDM : Tomodensitométrie

TG : Triglycérides

THSD7A : Thrombospondin, Type I, Domain Containing 7A

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VS : Vitesse de sédimentation

VCI : Veine cave inférieure



## Liste des figures

Figure 1: Schéma du traitement proposé par Ponticelli.....	29
Figure 2:Flow chart de l'étude.....	31
Figure 3: Répartition des malades selon le sexe .....	34
Figure 4: Manifestations rénales .....	35
Figure 5: Stades histologiques de la GEM dans notre série.....	38
Figure 6: Répartition des GEM selon les étiologies dans notre série.....	41
Figure 7: Répartition des thromboses dans notre série.....	42
Figure 8 : Traitement antiprotéïnurique durant les 6 premiers mois pour l'ensemble des patients .....	44
Figure 9 : Répartition des patients à M0.....	46
Figure 10: Risque de progression après traitement non spécifique dans les GEM primitives de notre série .....	50
Figure 11: Traitement proposé selon le risque de progression chez nos patients .....	51
Figure 12: Évolution de la fonction rénale au dernier suivi en fonction du traitement reçu ...	54
Figure 13: Courbes de survie globale et rénale.....	55
Figure 14: Effets secondaires du traitement de Ponticelli .....	55
Figure 15: Effets secondaires rapportés et leur répartition .....	56
Figure 16: Traitement proposé dans notre série de la GEM résistante.....	57
Figure 17: Pourcentages des perdus de vue aux dernières nouvelles .....	58
Figure 18: Etiologies des GEM secondaires .....	61
Figure 19: Indications de l'anticoagulation par les KDIGO.....	64
Figure 20: Indications de l'anticoagulation préventive dans la GEM .....	65
Figure 21: Stratégie de prise en charge de GEM primitive adaptée de Waldman et al. Position possible de la rituximab dans la prise en charge selon les données actuelles de la littérature. ....	80
Figure 22: Algorithme décisionnel diagnostique .....	82
Figure 23: Aspect immunologique de la GEM .....	83
Figure 24: Algorithme décisionnel pronostique et thérapeutique base sur la sérologie.....	85
Figure 25: Facteurs prédictifs de la progression de la GEM proposes par les KDIGO .....	86
Figure 26: Algorithme décisionnel de suivi thérapeutique en fonction du titre des AC .....	86

## Liste des tableaux

Table I: Répartition des patients par tranche d'âge .....	34
Table II: Données de l'étude en microscopie optique de la biopsie rénale .....	38
Table III: Facteurs associés de la survenue d'une thrombose .....	43
Table IV: Tableau résumant le profil thérapeutique et évolutif de la GEM lupique.....	45
Table V: Comparaison entre les données clinico-biologiques à 6 mois entre le groupe en rémission et celui en échec .....	48
Table VI: Résumé des données clinico-biologiques du groupe Ponticelli + vs Ponticelli - ....	52
Table VII: Comparaison entre les données clinico-biologiques à 6 mois après traitement spécifique en fonction de la réponse thérapeutique.....	53
Table VIII: Données étiologiques dans la littérature.....	60
Table IX: Risques et bénéfices d'un traitement cycliques par Corticoïdes et agents alkylants dans la GEM.....	72
Table X: Contre-indications au traitement cyclique par agent alkylant et corticoïdes dans la GEM.....	72
Table XI: Trois grands essais randomisés portant sur la GEM depuis 2019 adapté .....	77

# ***SOMMAIRE***

# SOMMAIRE

<b>RÉSUMÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>18</b>
<b>OBJECTIFS DU TRAVAIL</b> .....	<b>22</b>
<b>PATIENTS ET MÉTHODES</b> .....	<b>24</b>
<b>I. Type de l'étude</b> .....	<b>25</b>
<b>II. Critères d'inclusion et d'exclusion</b> .....	<b>25</b>
<b>III. Patients et données clinico-biologiques recueillies</b> .....	<b>25</b>
<b>IV. Fiche d'exploitation</b> .....	<b>26</b>
<b>V. Examens complémentaires systématiques</b> .....	<b>26</b>
<b>VI. Examens complémentaires selon le contexte et les résultats de la biopsie</b> .....	<b>27</b>
<b>VII. Biopsie Rénale</b> .....	<b>28</b>
<b>VIII. Traitement</b> .....	<b>28</b>
<b>RÉSULTATS</b> .....	<b>32</b>
<b>I. Population d'étude</b> .....	<b>33</b>
<b>II. Données cliniques</b> .....	<b>35</b>
1. Manifestations rénales .....	35
2. Manifestations extra-rénales .....	35
<b>III. Données biologiques et morphologiques</b> .....	<b>36</b>
1. Protéinurie.....	36
2. Bilan protidique.....	36
3. Fonction Rénale .....	36
4. Examen Cytobactériologique des Urines .....	36
5. Autres .....	37
<b>IV. Données histologiques</b> .....	<b>37</b>
1. Stades de la GEM .....	38
2. Caractéristiques en microscopie optique .....	38
3. Étude en Immunofluorescence .....	39
<b>V. Bilan étiologique</b> .....	<b>39</b>
<b>VI. Étiologies</b> .....	<b>40</b>
<b>VII. Complications thromboemboliques</b> .....	<b>41</b>
<b>VIII. Données thérapeutiques</b> .....	<b>43</b>
1. Traitement antiprotéïnurique.....	43
2. Traitement associé .....	44

3. Traitement de la GEM secondaire et son évolution.....	45
4. Traitement de la GEM primitive et son évolution.....	46
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>59</b>
1. Résultats principaux, validité externe et discussion .....	60
2. Vers une prise en charge personnalisée ? .....	81
3. Validité interne et points forts du travail .....	87
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>88</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>90</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>99</b>

# ***INTRODUCTION***

La glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM) est une maladie auto-immune rare où le glomérule est la cible d'auto-anticorps circulants principalement dirigés contre les antigènes des podocytes et entraînant la formation de complexes immuns denses, l'activation du complément et une protéinurie massive. Malgré un modèle histopathologique commun, la GEM est une maladie hétérogène, survenant soit en l'absence de maladie associée (80 % des cas), soit en association avec celles-ci telles que des infections (hépatite B), le lupus érythémateux, le cancer ou l'intoxication médicamenteuse, définissant ainsi la GEM dite primitive (GEMP) et secondaire, respectivement. [1]

La GEMP est la cause la plus fréquente du syndrome néphrotique idiopathique chez les adultes non diabétiques dans le monde, représentant entre 20 et 37% dans la plupart des séries et atteignant jusqu'à 40% chez les adultes de plus de 60 ans. [2]

En Afrique, la prévalence de la GEMP a été estimée respectivement dans une série de biopsie rénale au Maroc et une autre en Afrique du Sud à 12,3% et 18,5% de GEM idiopathique parmi les glomérulonéphrites primitives. [3] Distinguer les formes idiopathiques des formes secondaires est un élément très important dans la prise en charge des GEM, car le pronostic et le traitement diffèrent.

Une rémission spontanée survient dans un tiers des cas de GEM primitive (GEMP), cependant environ 40% des patients atteignent le stade d'insuffisance rénale chronique terminale après dix ans d'évolution. [4]

En raison d'une histoire naturelle hétérogène et de l'absence de marqueurs pronostiques consensuels, la prise en charge de cette pathologie, notamment concernant la mise en place ou non d'un traitement

immunosuppresseur, est controversée. L'attitude thérapeutique classique était celle d'un traitement symptomatique et néphroprotecteur, si la rémission n'est pas obtenue, un traitement immunosuppresseur est alors discuté. L'association corticoïdes et agents alkylants est la plus étudiée et a fait l'objet d'études contrôlées randomisées avec une longue période de suivi. Ponticelli en 1989 prouvait que cette association permettait une réduction significative de la protéinurie, une augmentation de la probabilité d'obtenir une rémission du syndrome néphrotique et un ralentissement de la progression de l'insuffisance rénale. [5]

Plus tard, la même équipe confirmait ses résultats après 10 ans de suivi.[6] Les recommandations de la conférence d'experts Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) de 2020 proposent l'utilisation du Rituximab, de l'association corticoïdes et cyclophosphamide ou du Tacrolimus pour une durée de six mois en fonction du risque de progression de la pathologie. (Annexe1)

Le protocole de Ponticelli est réservé en cas de risque élevé d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale. Des études récentes ont montré que les corticoïdes et le cyclophosphamide, pourraient être supérieurs aux autres immunosuppresseurs dans le traitement de la néphropathie extra-membraneuse primitive au prix d'un nombre accru d'effets secondaires, renforçant le concept que le protocole modifié de Ponticelli demeure une référence en termes de thérapie disponible pour la glomérulopathie extra-membraneuse. [7]

La GEMP reste une maladie grave. Elle entraîne un risque important de progression vers une maladie rénale chronique, la recherche y est consacrée progresse très rapidement, avec des retombées cliniques évidentes. Ces

développements modifient profondément la prise en charge, du bilan étiologique initial, thérapeutique et au suivi régulier ultérieur.

## ***OBJECTIFS DU TRAVAIL***

- ✓ Analyse descriptive des caractéristiques cliniques, biologiques, histologiques des patients suivis pour une GEM de 2010 à 2020 au sein du service de Néphrologie, Dialyse et Transplantation rénale de l'Hôpital Hospitalo-Universitaire Hassan II de Fès.
- ✓ Évaluation des attitudes thérapeutiques et évolutives des patients chez qui le traitement par association cyclophosphamide et corticoïdes a été administré.
- ✓ Comparaison avec les patients ayant reçus d'autres traitements
- ✓ Déterminer les taux de rémission et d'échec et établir des facteurs pronostiques.
- ✓ Revue de littérature

# ***PATIENTS ET MÉTHODES***

## **I. Type de l'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique, descriptive et analytique, colligée au service de Néphrologie, Dialyse et Transplantation Rénale du Centre Hospitalo-Universitaire Hassan II, portant sur une période de 11 ans, allant de janvier 2010 à décembre 2020.

## **II. Critères d'inclusion et d'exclusion**

- Les patients inclus avaient 16 ans et plus avec un diagnostic anatomopathologique de GEM sur des reins natifs.
- Six PBR, qui manquaient d'IF à la ponction biopsie dont le diagnostic de GEM était suspecté à la microscopie optique, ont été exclus.
- Les patients ayant des données biologiques manquantes >50% ou un suivi inférieur à 6 mois ont été exclus de l'évaluation thérapeutique.

## **III. Patients et données clinico-biologiques recueillies**

Les registres anatomopathologiques ont été consultés afin d'identifier toutes les PBR enregistrées comme glomérulonéphrite extra membraneuse.

Nous avons recueilli les données cliniques et biologiques de façon

rétrospective à l'aide du logiciel Hosix et des dossiers patients.

#### **IV. Fiche d'exploitation**

Fiche de renseignement numérisée, remplie à partir des dossiers des malades et saisie sur une base de données SPSS. Elle comporte :

- Renseignements démographiques : Identité du patient, âge, sexe.
- Antécédents cliniques.
- Thérapeutiques en cours.
- Données de l'interrogatoire :
  - Présence de signes rénaux : œdèmes du membre inférieur, hématurie macroscopique.
  - Présence de signes extra-rénaux : ostéoarticulaires, neurologiques, cutanés, respiratoires, cardio-vasculaires, cutanés, digestifs, syndrome tumoral et syndrome infectieux.
- Données cliniques :
  - La mesure de la pression artérielle
  - Diurèse de 24h
  - Recherche de signes rénaux et extra rénaux et étude du sédiment urinaire par bandelette réactive.

#### **V. Examens complémentaires systématiques**

Tous nos patients ont bénéficié de :

- Prélèvements sanguins :

- Ionogramme Sanguin.
  - Urée sanguine et Créatininémie avec estimation du DFG suivant la formule Modification of Diet in Renal Disease (MDRD simplifié).
  - Protidémie et albuminémie.
  - Électrophorèse des protéines sériques.
  - Bilan lipidique : CT, CLDL, CHDL, TG.
  - Hémogramme.
- Prélèvements urinaires :
- Ionogramme urinaire.
  - Protéinurie de 24h.
  - ECBU.
- Autres :
- ECG.
  - Radiographie pulmonaire.

## **VI. Examens complémentaires selon le contexte et les résultats de la biopsie**

- Actes biologiques :
- Bilan inflammatoire : CRP, VS.
  - Bilan Immunologique : Recherche d'anticorps antinucléaires et d'anticorps anti-ADN.
  - Dosage des fractions du complément C3, C4.
  - Anticorps anti-PLA2R1.

- Bilan thyroïdien.
  - Sérologies virales : VIH, Hépatite B et C, Syphilis.
  - Coprocultures.
  - Transaminases, PA, GGT, bilirubinémie, LDH.
  - PSA si homme âgé de plus de 50 ans.
- Actes techniques :
- TDM thoraco-abdomino-pelvienne.
  - Fibroscopie oeso-gastro-duodénale.
  - Coloscopie si patient > 50 ans.
  - Mammographie et échographie mammaire si femme âgée de plus de 40ans.

## VII. Biopsie Rénale

Les éléments histologiques étudiés sont les signes histologiques en microscopie optique (épaississement de la paroi du capillaire glomérulaire, spicules de la MBG, les dépôts incorporés dans la MBG, la MBG irrégulière) et les signes de chronicité (pains à cacheter, fibrose interstitielle et atrophie tubulaire). L'aspect en immunofluorescence (IF) a permis de distinguer des dépôts des sous types des Ig (IgG, IgA, IgM), de C3 et du C1q.

## VIII. Traitement

Nous avons également relevé la nature du traitement symptomatique dont les patients ont bénéficié : IEC, ARA II ou diurétique.

Les patients ayant reçu le traitement selon le protocole proposé par Ponticelli classique ou modifié (Annexe 2 )comme suit (Figure 1) :

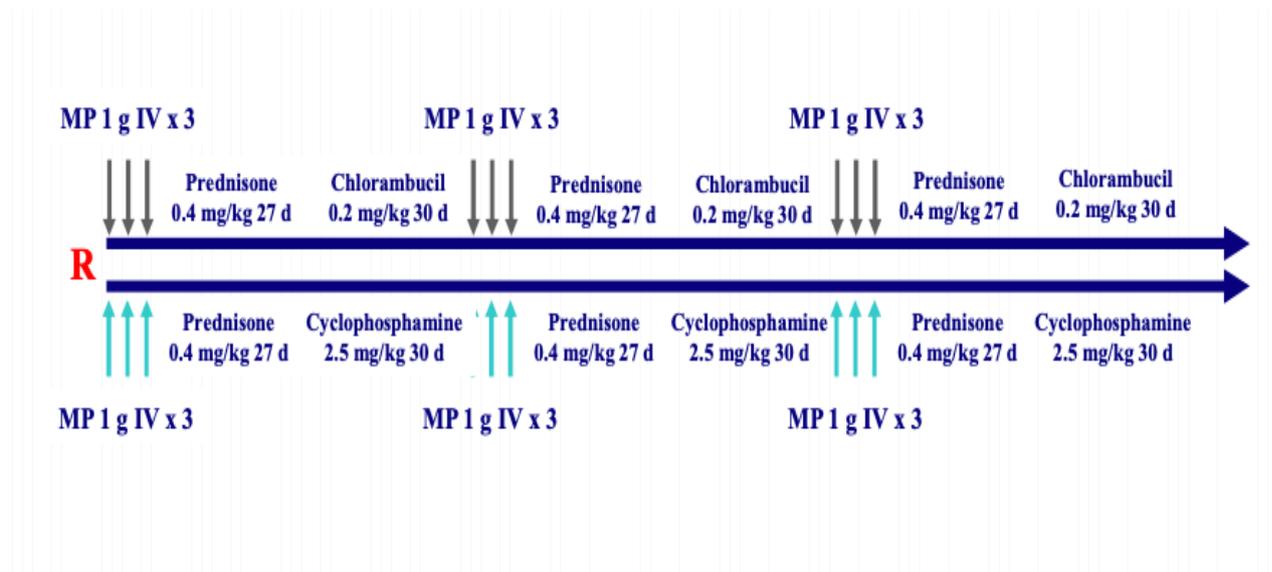


Figure 1: Schéma du traitement proposé par Ponticelli [8]

Autres traitements reçus :

- Corticothérapie orale 1 mg/kg/j avec dégression sur six mois.
- Ciclosporine A 3.5 mg/kg/j de ciclosporine pendant au moins 6 à 12 mois, puis régression à une dose minimale d'entretien (+ 10 mg de corticoïdes)
- Rituximab 2 doses à 375 mg/m<sup>2</sup> le 1er, le 15e jour et au sixième mois avec réévaluation à M12.

À la date d'initiation du traitement, nous avons noté : créatininémie, albuminémie, protéinurie, taux d'Ac anti PLA2R. Enfin, nous avons réalisé un suivi de ces cinq paramètres à M0, M3, M6, M8 M12, et au dernier suivi post traitement immunosuppresseur.

Ceci nous a permis de classer les patients en échec, rémission partielle ou rémission totale à M6, M12 et au dernier suivi selon les critères KDIGO.

Les critères secondaires de l'étude sont la rechute du syndrome néphrotique, la

progression vers l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) ou le décès du patient.

Nous avons aussi noté les effets secondaires survenus au long de la période du suivi.

## **IX. Critères de jugement**

Suivant les recommandations KDIGO 2012 :

- L'échec est défini comme : protéinurie  $\geq 3.5$  g/24 h ou  $< 50\%$  décroissance de la protéinurie par rapport à la base ou décroissance du DFG estimé  $\geq 15\%$ .
- La rémission partielle comme : au moins 50% de réduction de la protéinurie par rapport à la base et protéinurie comprise entre 0,3 g/24 h et 3,5 g/24h, une amélioration de l'albuminémie et une fonction rénale stable.
- La rémission complète comme : protéinurie  $< 0,3$  g/24h, une albuminémie normale et une fonction rénale stable.
- La GEM est définie comme primaire quand elle est dite idiopathique, c'est-à-dire qu'aucune cause n'a pu être mise en évidence malgré un bilan exhaustif, par opposition à la GEM secondaire définie par la présence d'une néoplasie (recherchée par TDM TAP, bilan endoscopique et mammographie), d'une hépatite B ou C (active ou ancienne), VIH, lupus (présence d'Ac anti nucléaires et d'Ac anti DNA natifs) ou autre pathologie dysimmunitaire.

## **X. Analyse statistique**

L'analyse statistique des données a été réalisée grâce au logiciel SPSS version 23. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne  $\pm$  écart-type ou en médiane (min – max), et ont été comparées à l'aide du test t de Student ou test de Mann-Whitney. Les variables qualitatives ont été exprimées en effectif et en pourcentage et ont été comparées par le test Chi 2. Une analyse uni variée et

multivariée a permis d'évaluer les facteurs pronostiques d'évolution de la GEM. Le seuil de signification a été fixé à  $p < 0,05$ .

Les survies sont décrites avec des courbes de Kaplan-Meier et comparées par un test de Log-rank (Mantel-Cox).

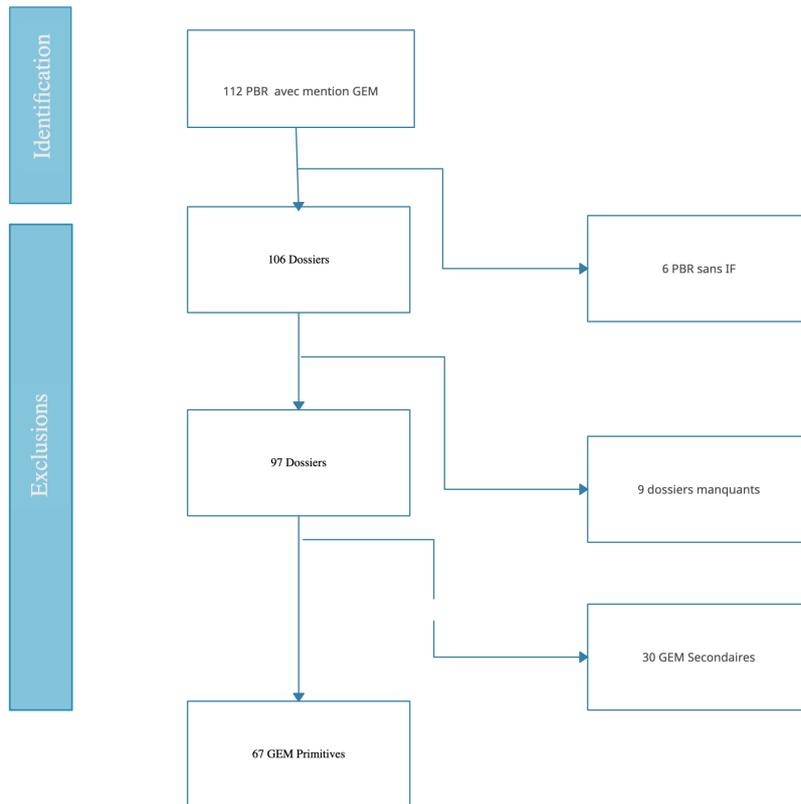


Figure 2:Flow chart de l'étude

# ***RÉSULTATS***

Un total de 97 patients avec une GEM répondant aux critères d'inclusion a été rapporté.

## **I. Population d'étude**

### 1. L'âge :

La moyenne d'âge des patients a été de  $43 \pm 14,9$  ans, la médiane d'âge était de 41 ans avec des âges extrêmes allant de 19 ans à 90 ans.

Nous avons observé 1 cas de GEM à début pédiatrique (début des symptômes  $\leq 16$  ans).

Nous avons étudié la répartition de nos patients selon 4 tranches d'âge, nous relevons 2 pics : à 19-30 ans et plus de 50 ans.

Le tableau ci-dessous représente la répartition des patients par tranche d'âge. (Tableau I)

Table I: Répartition des patients par tranche d'âge

Tranche d'âge	Nombre	Pourcentage (N=97)
19ans - 30ans	27	27.8 %
31ans-40 ans	19	19.6 %
41ans-50 ans	20	20.6 %
> 50 ans	31	32.0 %

## 2. Le sexe :

Dans notre série, on note une légère prédominance féminine : 58 femmes soit 59.8% contre 39 hommes soit 40.2% avec un sexe ratio homme/femme de 0.67. (Figure 3)

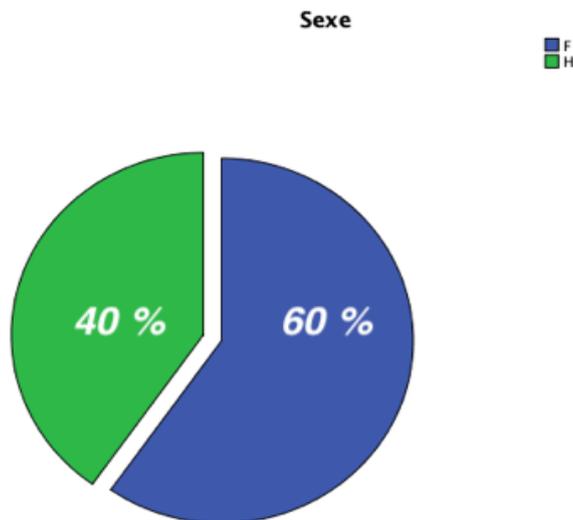


Figure 3: Répartition des malades selon le sexe

## 3. Durée de suivi :

La durée de suivi était en moyenne de  $25 \pm 30$  mois. 31 patients ont un suivi moins de 6 mois.

## II. Données cliniques

### 1. Manifestations rénales

À leur admission, 70% de nos patients (68 cas) présentaient un syndrome œdémateux.

Trente-huit virgule un pour cent (38 cas) étaient hypertendus, avec une pression artérielle systolique moyenne de  $138 \pm 17,4$  mm Hg et une pression artérielle diastolique moyenne de  $70 \pm 11,5$  mm Hg.

La moitié des patients de notre série ont présenté une hématurie microscopique à la bandelette urinaire. (Figure 4)

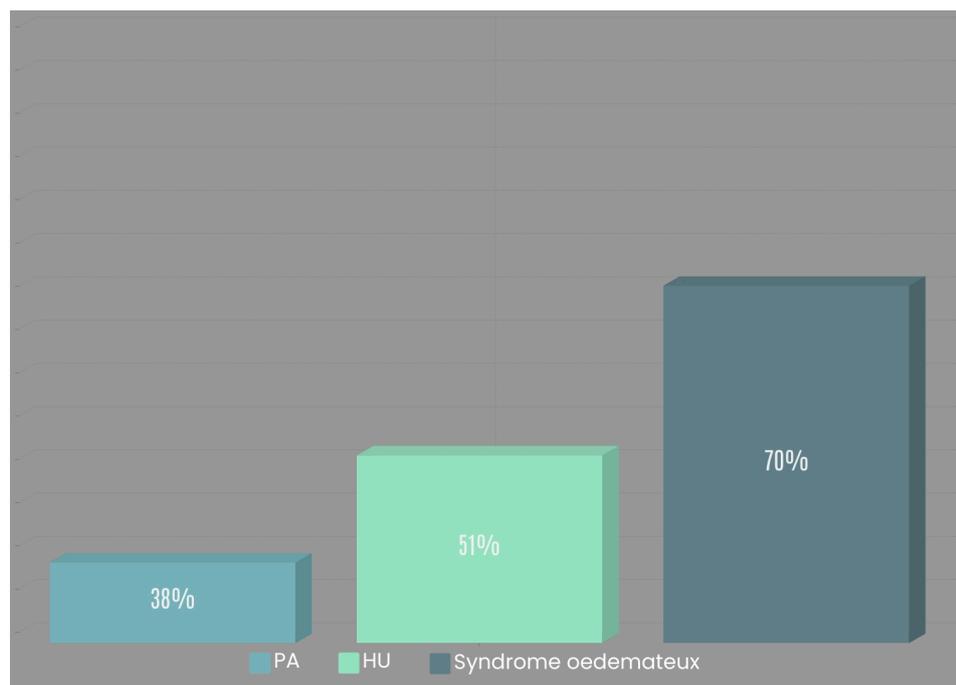


Figure 4: Manifestations rénales

### 2. Manifestations extra-rénales

Des signes extra-rénaux étaient notés chez 52 de nos patients (50%). Les manifestations ostéo-articulaires (28,8%) à type d'arthralgies et lombalgies

ainsi que les manifestations cutanées à type de chute de cheveux, photosensibilité et ulcérations étaient les plus représentées.

### **III. Données biologiques et morphologiques**

#### **1. Protéinurie**

La protéinurie était positive chez tous nos patients. Elle était d'ordre néphrotique dans 77,3% des cas (n=75) avec une protéinurie moyenne à 6,23 g/24h et des extrêmes de 4,52g/24h et 23 g/24h.

#### **2. Bilan protidique**

Tous nos patients ont bénéficié d'un bilan protidique associant les mesures de la protidémie, l'albuminémie et l'électrophorèse des protéines sériques.

La protidémie moyenne était de  $48,6 \pm 9,9$  g/l. Quatre-vingt-quatre patients (86,5%) ont présenté une hypoprotidémie.

L'albuminémie moyenne était de  $23,02 \pm 8,16$  g/l, 80% de nos patients ont présenté une hypoalbuminémie à leur admission.

#### **3. Fonction Rénale**

L'estimation de la clairance de la créatine (ClCr) par la méthode MDRD a trouvé une valeur moyenne de  $71,7 \pm 42,6$  ml/min chez nos patients avec un DFGe inférieur à 60 ml/min chez 42,3% des patients (41 cas).

La créatininémie moyenne était de  $18,9 \pm 27,3$  mg/l.

#### **4. Examen Cytobactériologique des Urines**

Une hématurie microscopique était présente chez 60% des patients.

Aucun patient n'avait une infection urinaire.

## 5. Autres

### a. Hémogramme sanguin :

L'hémoglobine moyenne était de  $11.6 \pm 2.7$  g/dl, 36 patients avaient une anémie à leur admission, soit 37.1% des cas.

Une hyperleucocytose était présente chez 14,4% de nos patients (14 cas).

Chez 3 patients (3%), l'hyperleucocytose était associée à un syndrome infectieux.

Tous nos patients avaient une numération plaquettaire normale.

### b. Bilan lipidique :

Le bilan lipidique retrouvait une hypercholestérolémie chez 60% des patients (n=58). L'hypertriglycéridémie était présente chez 40,2 % des patients (n=39).

### c. Examens radiologiques :

La radiographie thoracique était sans particularités chez 89,6% des patients.

On a objectivé des anomalies à la radiographie thoracique type : pleurésie bilatérale chez 3 patients (3%), pneumopathie chez 2 patients (3%), atélectasie chez 2 patients (2%), lésion cavitaire chez un patient (1%) et des opacités suspectes chez 2 patients (2%).

## IV. Données histologiques

Une ponction biopsie rénale (PBR) était effectuée chez tous nos patients.

## 1. Stades de la GEM

Les GEM de stade 2 sont les plus fréquentes représentant 53.6% des cas (n=52), les GEM de stade 1 sont retrouvées dans 21.6% des cas (n= 21), les GEM de stade 3 sont objectivées dans 17.5% des cas (n=17) et les GEM de stade 4 chez 7.2% des cas (n=7).(Figure 5)

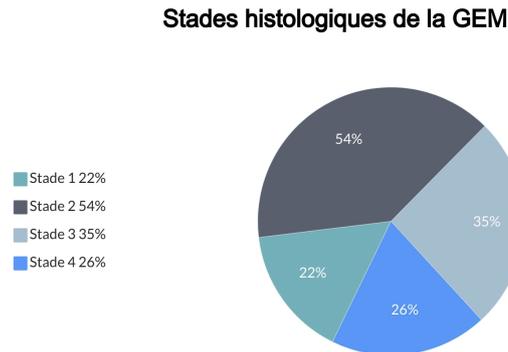


Figure 5: Stades histologiques de la GEM dans notre série

## 2. Caractéristiques en microscopie optique

Les résultats de l'étude en microscopie sont résumés dans le tableau suivant. (Tableau 2)

Table II: Données de l'étude en microscopie optique de la biopsie rénale

Données de la MO	Pourcentage	Nombre de patients
Présence de PAC	42,2%	<b>41</b>
Prolifération endocapillaire et extracapillaire	2%	<b>2</b>
Prolifération extracapillaire	1%	<b>1</b>
Lésions tubulo-interstitielles	41,2%	<b>40</b>
Lésions vasculaires	<b>16,5%</b>	<b>16</b>

### 3. Étude en Immunofluorescence

L'étude en immunofluorescence était faite chez tous les patients et a retrouvé des dépôts d'IgG dans 100% des cas associés à des dépôts de C3 dans 83,5% des cas, de C1q dans 14,4% des cas, d'IgM dans 22% et d'IgA dans 20% des cas.

Un Full house est retrouvé dans 4% des cas.

### V. Bilan étiologique

Le bilan étiologique est orienté selon le contexte clinique de chaque patient :

- La CRP était faite chez tous nos patients. Elle était en moyenne de  $19,4 \pm 39$  mg/l
- La VS à la première heure était faite chez 15 patients (15,4%) accélérée chez 8 patients (53%) avec une moyenne de  $66 \pm 41$  mm.
- Les sérologies de l'hépatite virale B et C, de la syphilis et de l'HIV réalisées chez 81 patients (83.5%).
- Les anticorps anti-nucléaires et anti-DNA étaient recherchés chez 51 patients soit 52.4%.
- Les anticorps anti-récepteur de la phospholipase A2 de type M étaient demandés chez 32 patients (33%)
- Un dosage de la PSA était demandé chez 19 patients soit 48% des hommes.
- La mammographie avec ou sans frottis cervico-vaginal était réalisée chez 17 patientes soit 30% des femmes.
- Un bilan thyroïdien avec une échographie cervicale était fait chez 5 patients soit 5.6%.

- Une radiographie thoracique était réalisée 78 patients (80.5% des cas).
- Seize patients ont bénéficié d'une TDM thoraco-abdominale (16,5%)
- La fibroscopie oeso-gastro-duodénale (FOGD) a été faite chez 2 patients (2%).
- Une colonoscopie a été faite chez 2 patients (2% des cas) et une rectosigmoïdoscopie : 1 patient (2% des cas).

## VI. Étiologies

La combinaison des données cliniques, biologiques, histologiques et morphologiques a permis d'orienter le diagnostic étiologique.

Dans notre série, l'enquête étiologique a conclu dans 70% des cas en une GEM primitive.

Les formes secondaires étaient dominées par les maladies auto-immunes, en retrouvant une GEM lupique extra-membraneuse dans 14,4% des cas et qui était associée à une néphropathie lupique proliférative III ou IV chez 2 patientes.

Nos explorations étaient révélatrices de deux néoplasies pulmonaires, ces patients n'avaient aucune symptomatologie s'y rapportant. Ils étaient âgés de 58 et 60 ans.

Un cas de GEM paranéoplasique était diagnostiqué lors d'un bilan d'extension d'un cancer du cavum.

Des formes paranéoplasiques tardives chez une patiente avec une survenue 5 ans après le diagnostic d'un CCI du sein., une autre 3 ans après la découverte d'un nodule thyroïdien suspect.

La GEM était secondaire à une infection dans 4 cas. (Figure 6)

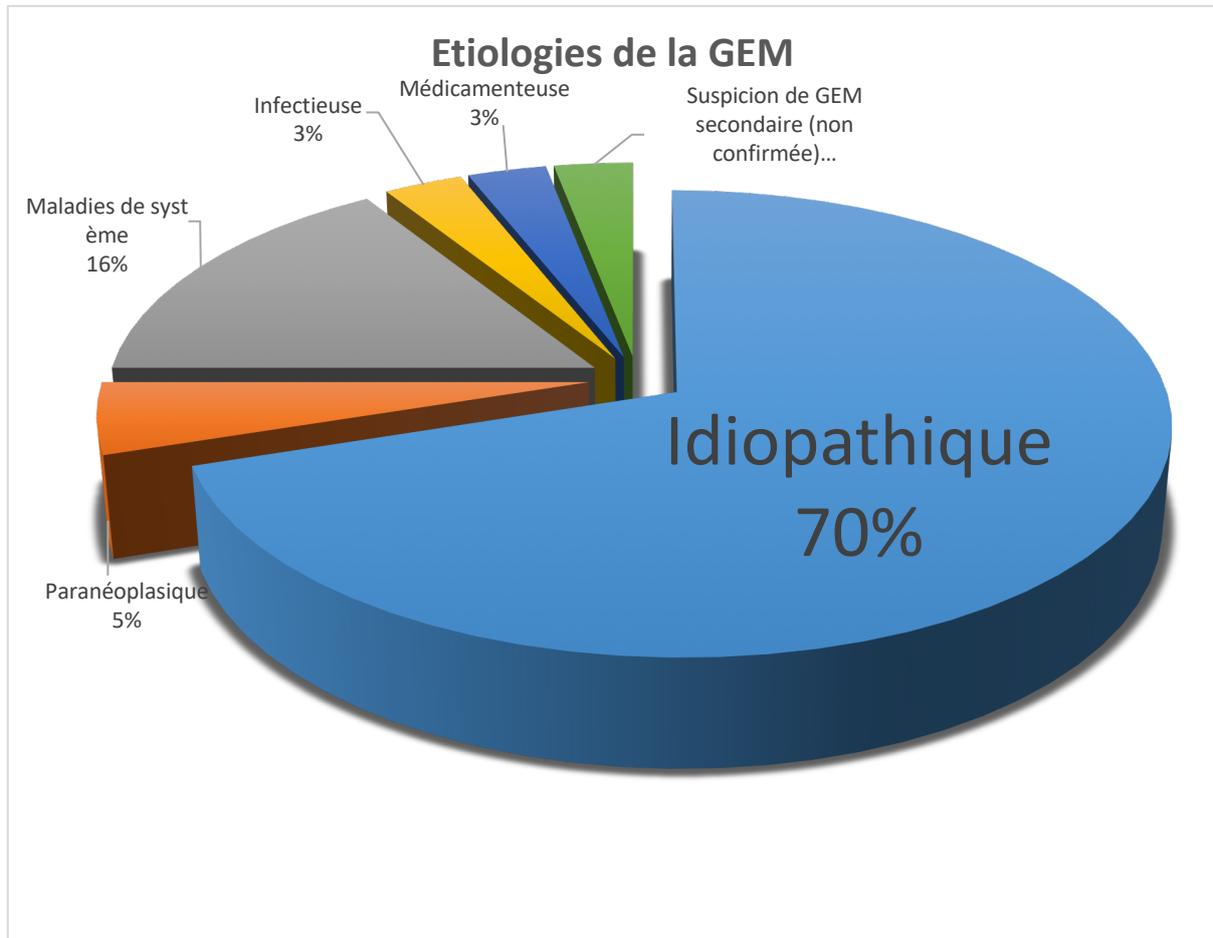


Figure 6: Répartition des GEM selon les étiologies dans notre série

## VII. Complications thromboemboliques

Sept patients (8.2% des cas) ,sur un total de 86 analysables, ont présenté des complications thromboemboliques au moment du diagnostic ou au cours de leur évolution à type de thrombophlébite des deux membres inférieurs étendue à la VCI (4 cas) , de la VCI étendue à la veine rénale droite (2 cas) et d'embolie pulmonaire. (Figure7)

Un patient a présenté une thrombose du membre supérieur droit depuis la veine axillaire étendue aux veines brachiales radiales ulnaires.

Un autre patient a présenté une embolie pulmonaire mis sous AVK pendant 2 ans et récidivant après arrêt du traitement.

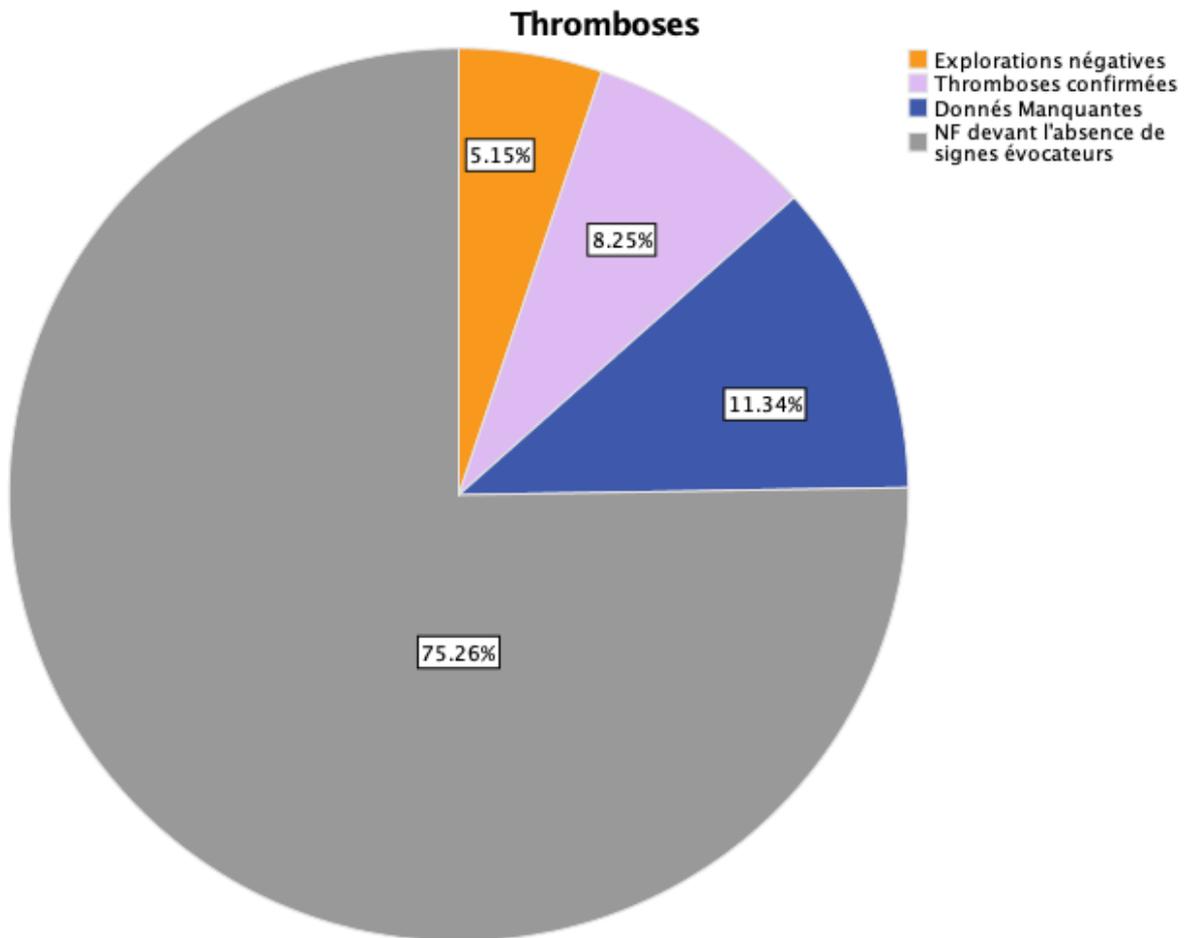


Figure 7: Répartition des thromboses dans notre série

A l'analyse uni variée, l'âge moyen, le sexe, l'association à des cancers, la répartition des différents auto-Ac ou l'albuminémie ne sont pas statistiquement différents entre les patients présentant des thromboses et les autres. (Tableau III)

Table III: Facteurs associés de la survenue d'une thrombose

Thrombose		Pas de thrombose	Thrombose (n =7)	n	p
<b>Age (ans)</b>		41.6 ( $\pm$ 14.4)	42.8 ( $\pm$ 17.7)	86	0.79
<b>Albuminémie (g/l)</b>		23.1 ( $\pm$ 7.82)	18 ( $\pm$ 6.45)	86	<b>0.075</b>
<b>Cancer</b>		5 (6.4%)	0 (0%)	5	0.9
<b>PLA2R</b>	Négatifs	19 (24%)	2 (28%)	21	0.41
	Positifs	10 (12%)	1 (14%)	11	-
	Non fait	50 (64%)	4 (50%)	54	-
<b>Sexe</b>	F	50 (63.3%)	2 (28.6%)	52	0.26
	H	29 (37%)	5 (71.4%)	34	-

## VIII. Données thérapeutiques

### 1. Traitement antiprotéinurique

A l'exception de 11 patients dont les données étaient manquantes, tous nos patients (n=86) ont reçu un traitement antiprotéinurique par inhibiteur du système rénine angiotensine aldostérone (ISRAA) : 35% ont reçu un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) seul (n=30), 24% ont reçu un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II (ARAI) seul (n=21) et 41% ont reçu une association d'IEC et d'ARAI (n=35). (Figure 8)

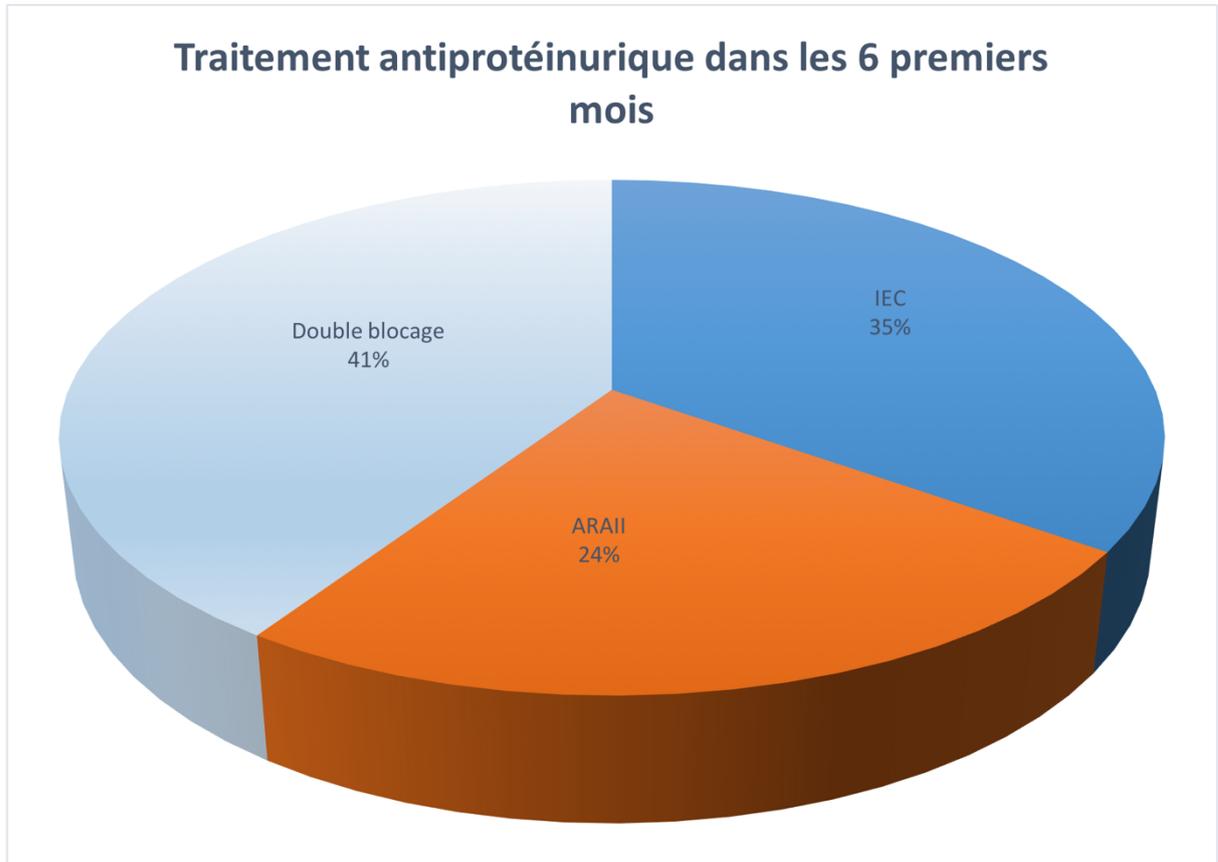


Figure 8 : Traitement antiprotéinurique durant les 6 premiers mois pour l'ensemble des patients

## 2. Traitement associé

Vingt patients soit 20,6% des cas ont reçu un traitement antivitaminé K.

Dix-sept patients soit 17,5% des cas ont reçu un traitement par un antiagrégant plaquettaire.

Chez 20% des patients, nous avons débuté un traitement par statines en présence d'hypercholestérolémie.

L'épuration extra rénale par technique d'hémodialyse a été réalisée chez 6 patients soit 10,4% des cas.

### 3. Traitement de la GEM secondaire et son évolution

Le traitement de GEM lupiques, en association au traitement symptomatique préconisé dans les formes primitives, ainsi que leur évolution est résumée dans le tableau suivant

Table IV: Tableau résumant le profil thérapeutique et évolutif de la GEM lupique

Numéro Patient	Traitement	Rémission
1 (NL IV+ V)	Protocole d'Euro lupus +Azathioprine	Complète
2	MMF	Partielle
3 (NL III+V)	Protocole d'NIH+ MMF	Complète
4	MMF	Complète
5	Protocole d'NIH +MMF	Complète
6	CO seule	Complète
7	CO seule	Complète
8	PDV	
9	CO seule	Complète
10	MMF	Partielle
11	MMF	Partielle
12	MMF	Complète
13	CO seule	PDV
14	CO seule	PDV

- Une antibiothérapie par pénicilline intramusculaire chez le patient présentant une syphilis secondaire avec rémission complète.
- Un patient avec GEM paranéoplasique tardive a évolué vers l'IRCT tandis que l'autre cas a présenté une rémission complète après thyroïdectomie.
- Les patients présentant une hépatite virale B n'ont pu être

traités par défaut de moyens et ont évolué vers l'IRCT.

- Le reste des patients étaient perdus de vue.

#### 4. Traitement de la GEM primitive et son évolution

##### a. Traitement spécifique :

- Neuf patients ont été traités par corticothérapie en attendant le résultat de la PBR.
- Deux patients dont une du Niger, ont été traités selon le protocole de Ponticelli dès l'obtention des résultats de la PBR et furent adressés à leurs néphrologues pour complément de prise en charge. (Figure 9)

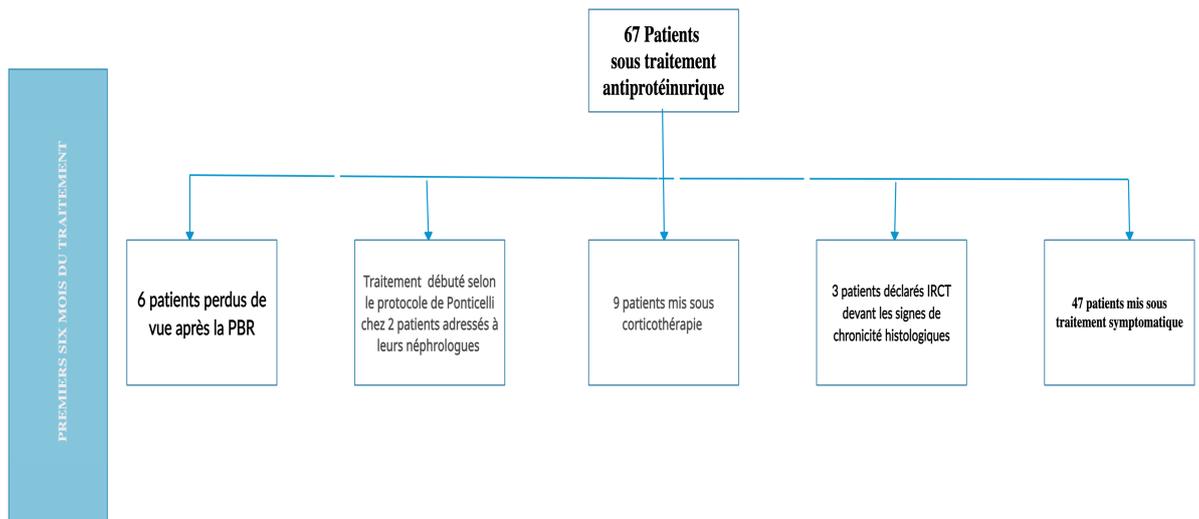


Figure 9 : Répartition des patients à M0

##### b. Évolution à 6 mois

Nous avons exclu les patients avec une durée de suivi inférieure à 6 portant donc le total à 58 patients.

Le taux de rémission était de 19%. La rémission était complète dans 12% des cas (n=7) et partielle dans 6% des cas (n=4).

Nous avons comparé les facteurs prédictifs de rémission, la créatininémie au moment de diagnostic et à 3 mois ainsi que la protéinurie à 3 mois sont associées à la réussite des traitements au sixième mois. (Tableau V)

Table V: Comparaison entre les données clinico-biologiques à 6 mois entre le groupe en rémission et celui en échec

	Rémission à M6	Échec à M6	p
	11 (7 RC + 4 RP) 19%	47 81%	
Age (ans)	35.7 ± 16.8	43 ± 14.9	0.12
Sexe ratio	4H/7F	23H/24F	0.45
Protéinurie PBR (g/24h)	7.28 ± 3.33	7 ± 4.23	0.59
Stade GEM			0.15
1	6 (19%)	9 (19%)	
2	4 (36%)	25 (53%)	
3	1 (9.1%)	10 (21%)	
4	0 (0%)	3 (6.4%)	
Traitement par CO	<b>Oui : 7</b> <b>Non : 4</b>	<b>Oui : 2</b> <b>Non: 45</b>	<b>&lt; 0.001</b>
Albuminémie PBR g/24h	24.3±7.9	20.9±6.44	0.14
Créatininémie PBR (mg/L)	<b>7.9 ± 2.11</b> <b>[6.49-9.33]</b>	<b>15.5 ± 14.8</b> <b>[6.5-8.5]</b>	<b>0.011</b>
Ac anti PLA2R	0 + 5 Neg	10 + 15 Neg	0.27
Créatininémie M3 (mg/L)	<b>7.45 ± 1.5</b> <b>[6.44-8.47]</b>	<b>25.8 ± 32</b> <b>[8-26.5]</b>	<b>0.01</b>
Protéinurie M3 (g/24h)	9 ± 2.3 <b>[0.2-3.3]</b>	5.02 ± 3.58 <b>[3-7]</b>	<b>0.001</b>

c. Évaluation selon le risque de progression :

**Groupes de risque de progression :**

Après 6 mois de traitement non spécifique, 5 patients avaient déjà évolué vers l'IRCT.

Parmi les patients ayant reçu la corticothérapie, 6 étaient en rémission complète et un patient en rémission partielle à 6 mois soit un taux de 77%.

Nous avons individualisé chez 44 cas de GEM primitive sous traitement antiprotéïnurique seul, 3 groupes selon le risque de progression vers l'IRCT :

- Faible risque : Défini par une protéinurie inférieure à 4 g/24h associée à une fonction rénale et une ClCr normales lors des 6 mois d'observation.
- Risque modéré : Défini par une protéinurie entre 4 et 8 g/24h pendant 6 mois, associée à une créatininémie et un ClCr normales ou proches de la normale.
- Haut risque : Il inclut les patients ayant une protéinurie de haut grade ( $\geq 8$  g/24h) pendant 3 à 6 mois et/ou un déclin du DFG pendant cette période d'observation.

Après une période d'observation de 6 mois, 12 patients (27%) avaient un faible risque de progression, 11 patients (25%) avaient un risque modéré de progression et 21 patients (47%) étaient à haut

risque de progression. (Figure 10)

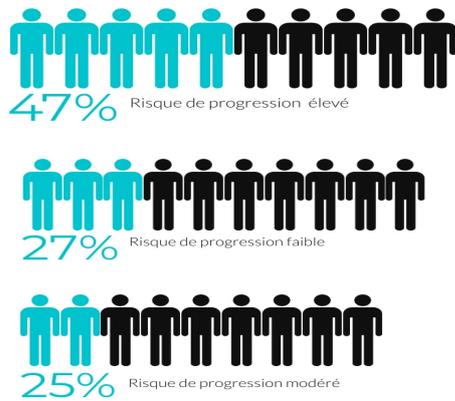


Figure 10: Risque de progression après traitement non spécifique dans les GEM primitives de notre série

d. Continuité du traitement selon le risque de progression :

Dans le groupe à faible risque de progression (n=13), 2 patients ont reçu un traitement par un ARAII seul, 1 patients un traitement par un IEC seul et 9 patients un traitement associant un IEC et un ARAII. Un patient n'était sous aucun traitement

Dans le groupe à risque modéré et élevé de progression (n=32), nous avons démarré un traitement immunosuppresseur alternant le cyclophosphamide et des corticoïdes associés à un inhibiteur du SRAA. (Figure 11)

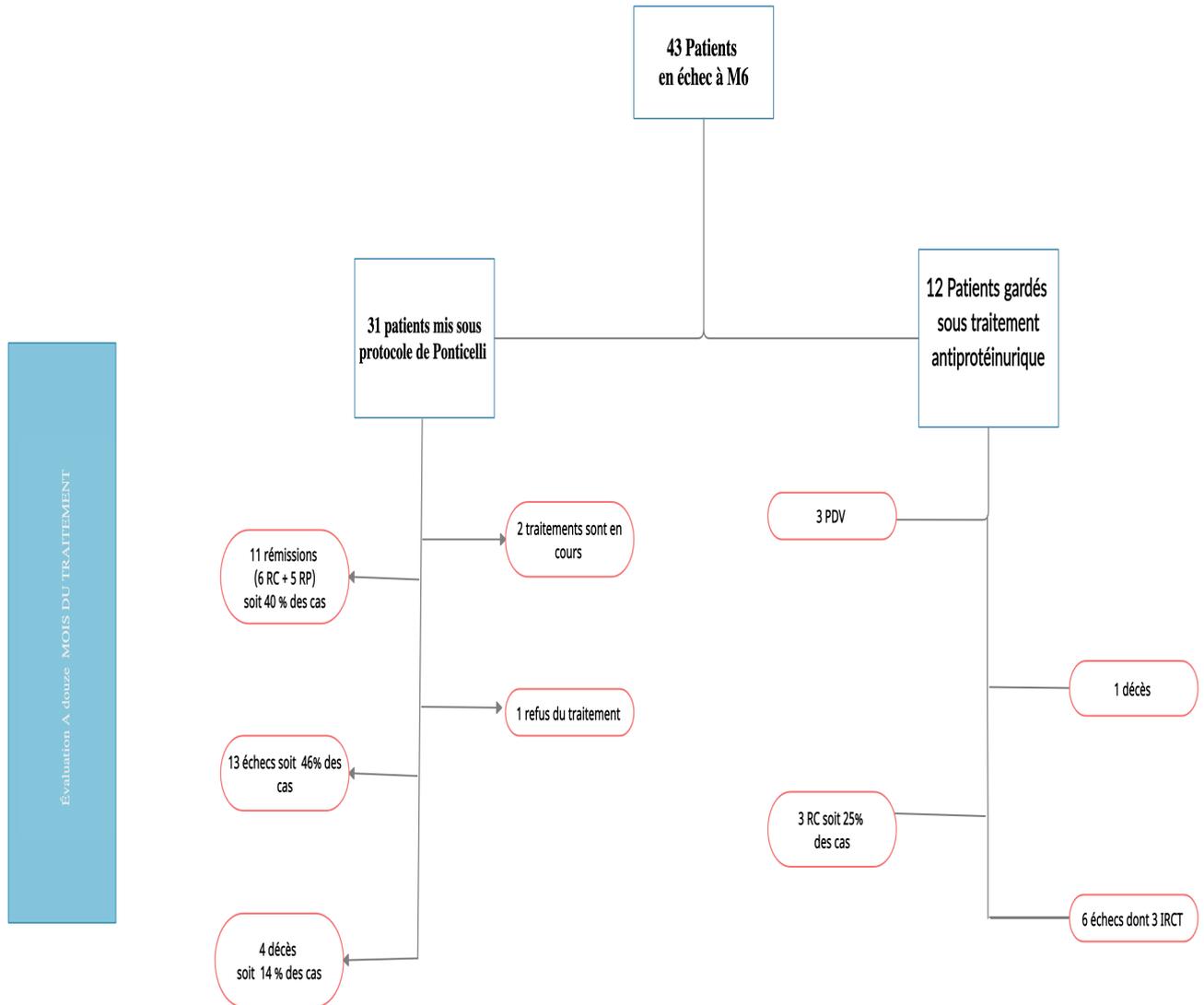


Figure 11: Traitement proposé selon le risque de progression chez nos patients

Nous avons ensuite comparé les données clinico-biologiques du groupe où un traitement immunosuppresseur alternant le cyclophosphamide et des corticoïdes (Ponticelli+ ) est initié et le groupe de surveillance (Ponticelli -). Tableau VI

Table VI: Résumé des données clinico-biologiques du groupe Ponticelli + vs Ponticelli -

	Ponticelli + 30	Ponticelli - 14
Age (ans)	42.58±14.2	37.5 ±15
Sexe ratio H/F	15/16	7/7
Créatininémie PBR mg/l	12.4 ±6.9 [9.8-15]	20.2 ±33 [7.4-33]
Protéinurie PBR g/24h	7.25 ±3.7	6.6 ± 2.6
Anticorps PLA2R1	+ :7 - : 9 NF : 14	+ : 1 - : 9 NF :4
Rémission à M12	12/30 soit 40%	25%
Rémission au dernier suivi	11 soit 50% 2 rechutes	8 soit 57%
Survie rénale au dernier suivi	FR normale : 11 soit 46% 5 IRCT soit 17% 9 IRC soit 38%	FR normale : 9 soit 64% 4 IRCT soit 28% 1 IRC
Durée moyenne du suivi	38.39 ±38.3	21.9 ±11.3

Nous avons comparé les patients présentant une GEM en rémission au dernier suivi du groupe Ponticelli avec les patients en échec du même groupe afin de rechercher des facteurs associés à la rémission. Tableau VII

Table VII: Comparaison entre les données clinico-biologiques à 6 mois après traitement de Ponticelli en fonction de la réponse thérapeutique

	Rémission à M12	Échec à M12	P
	11	13	
Age	40.8 ±17.6	43.08 ± 11.8	0.8
Sexe ratio	4H/7F	8H/5F	0.21
Protéinurie PBR (g/24h)	5.7±2.8	7.36 ± 2.5	0.171
	<b>≤4g/24h</b>	2	
	<b>&gt;4g/24h</b>	11	
Stade GEM			0.82
	<b>1</b>	2	
	<b>2</b>	6	
	<b>3</b>	3	
Délai de mise en place du traitement immunosuppresseur à partir de la biopsie (mois)	8 ± 3.5	7.8 ±5.7	0.88
Albuminémie M0	21 ±5.5	19.3±8.2	0.32
Protéinurie M6 (g/24h)	<b>5.19 ±2.19</b>	<b>8.01±3.5</b>	<b>0.048</b>
Créatininémie M6 (mg/L)	<b>17 ±23.2</b>	<b>22±14</b>	<b>0.042</b>
Ac anti PLA2R	3 Positifs 2 Négatifs 6 NF	4 Positifs 4 Négatifs 5 NF	0.73
Créatininémie M8 (mg/L)	<b>11.6 ±8.07</b>	<b>35.15 ± 36</b>	<b>0.001</b>
Protéinurie M8 (g/24h)	<b>1.8 ±1.9</b>	<b>6.06 ± 2.4</b>	<b>0.001</b>
	<b>≤4/24h</b>	2	<b>0.001</b>
	<b>&gt;4 g/24h</b>	11	

La créatininémie et la protéinurie à M6 soit la date du début du traitement immunosuppresseur sont à peine identifiées comme des facteurs prédictifs de rémission, cela change à M8 soit à la moitié du traitement avec un  $p < 0.01$ .

e. Évolution globale :

Avec un suivi moyen de 25 mois, parmi 58 patients, 14 patients étaient en IRCT (22%), 3 lors du diagnostic et 10 lors du suivi avec une moyenne de survenue de deux ans.

Une patiente était perdue de vue et a été admise 8 ans après pour mise en hémodialyse.

La figure suivante présente les différents stades de MRC en fonction du traitement selon le protocole de Ponticelli. (Figure 12)

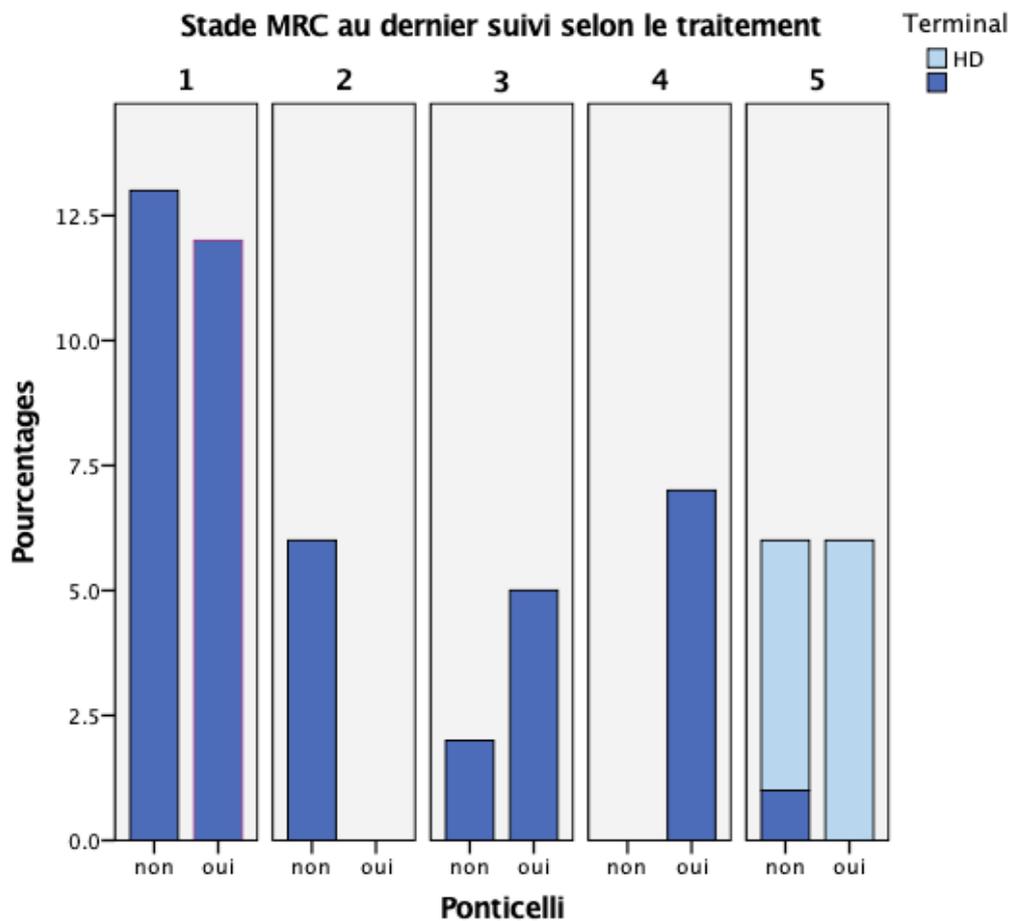


Figure 12: Évolution de la fonction rénale au dernier suivi en fonction du traitement reçu

#### f. Survie globale et rénale

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative de survie globale

entre le groupe traité par Protocole de Ponticelli comparé au groupe non traité ( $p=0.2$ ) ni sur la survie rénale ( $p=0.1$ ) à l'analyse uni et multivariée. (Figure 13).

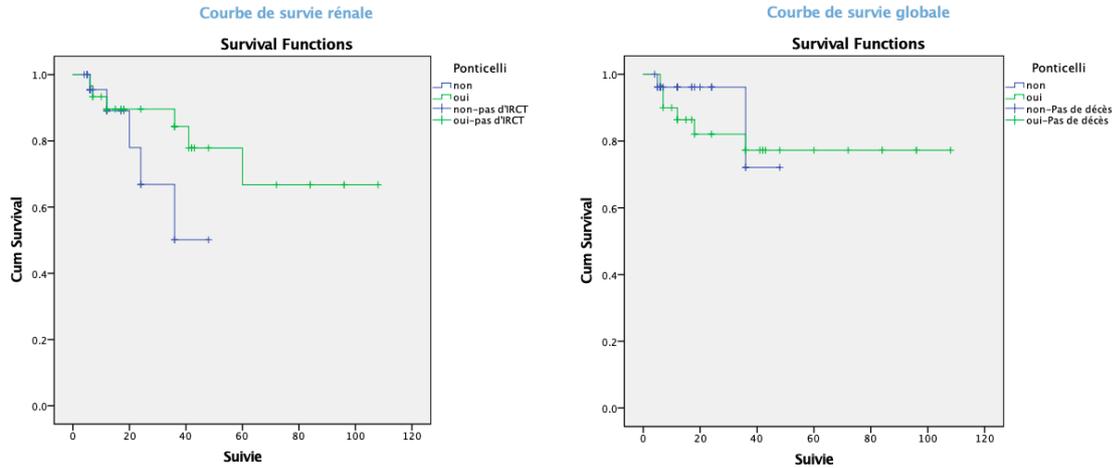


Figure 13: Courbes de survie globale et rénale

#### g. Effets secondaires du protocole de Ponticelli

Des effets secondaires sont rapportés chez onze patients soit 36.3%, 8 sont des complications infectieuses avec 3 cas de bicytopénies et entraînant 4 décès, un cas de pancytopénie, 2 cas de zona, un herpès labial. (Figure 14).

Un patient a présenté deux de ces événements à un mois d'intervalle.

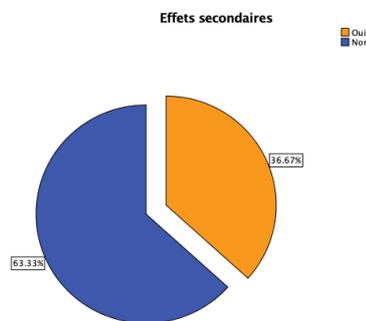


Figure 14: Effets secondaires du traitement de Ponticelli

Les effets indésirables du traitement étaient moins fréquents dans le groupe traité par chlorambucil (1 cas) comparé au groupe traité par cyclophosphamide.

La répartition de survie n'était pas significativement différente suivant la survenue ou pas d'effet secondaire ( $p = 0.64$ ).

La présence du diabète n'étant pas corrélée à la survenue de l'effet indésirable ( $p=0.7$ ). (Figure 15)

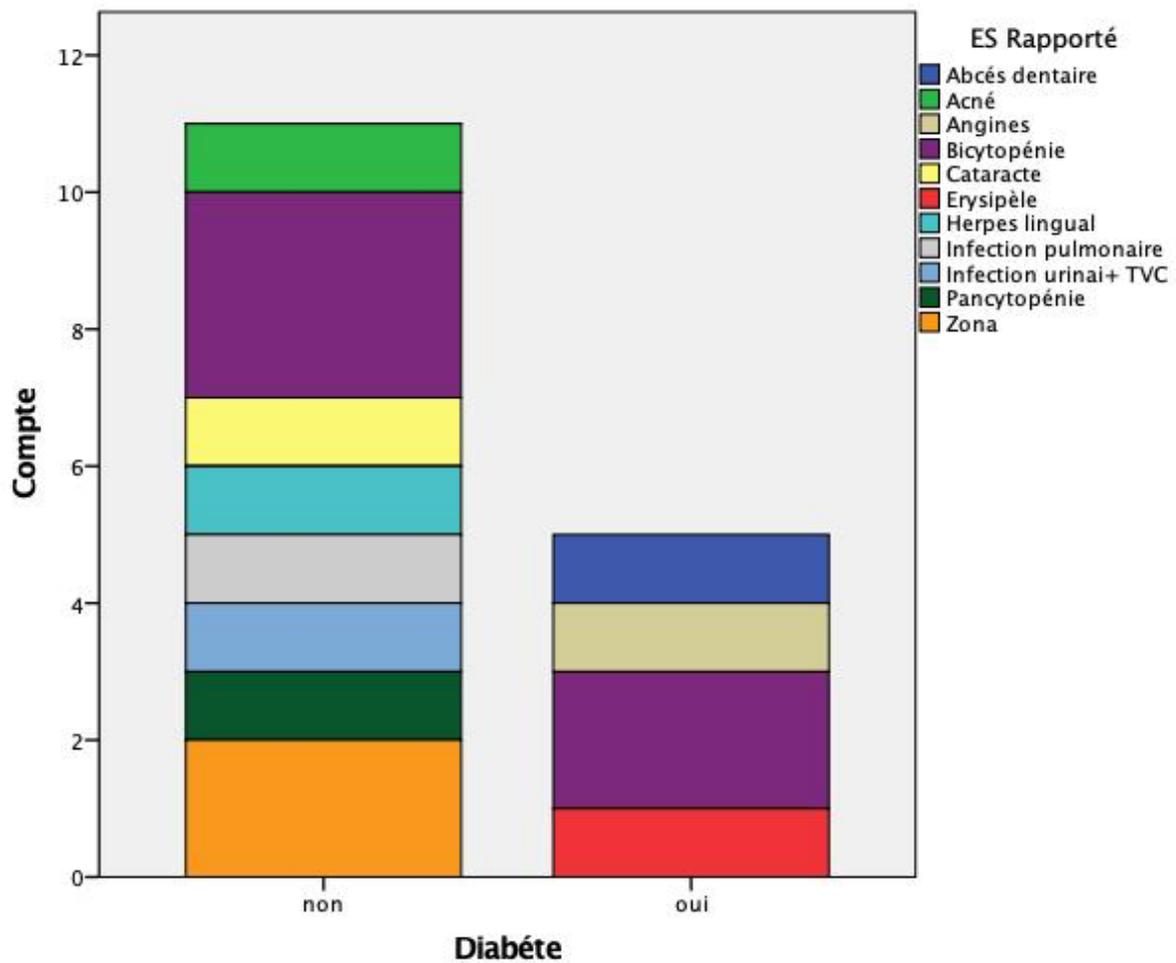


Figure 15: Effets secondaires rapportés et leur répartition

Par contre, parmi les décès, deux patients étaient diabétiques.

#### h. GEM primitive résistante

Dans notre étude, un traitement par Rituximab est proposé en deuxième ligne soit chez six patients après échec du traitement par Ponticelli.

Les trois patients traités par Rituximab ont évolué vers la rémission partielle dans 2 cas et l'IRCT dans un cas.

Les autres patients ont reçu une cure par les agents alkylants à la même dose que le traitement initial par non-disponibilité du Rituximab avec une RP et un échec.

Ce dernier a été mis sous Ciclosporine pendant deux ans avec une RP. (Figure 16)

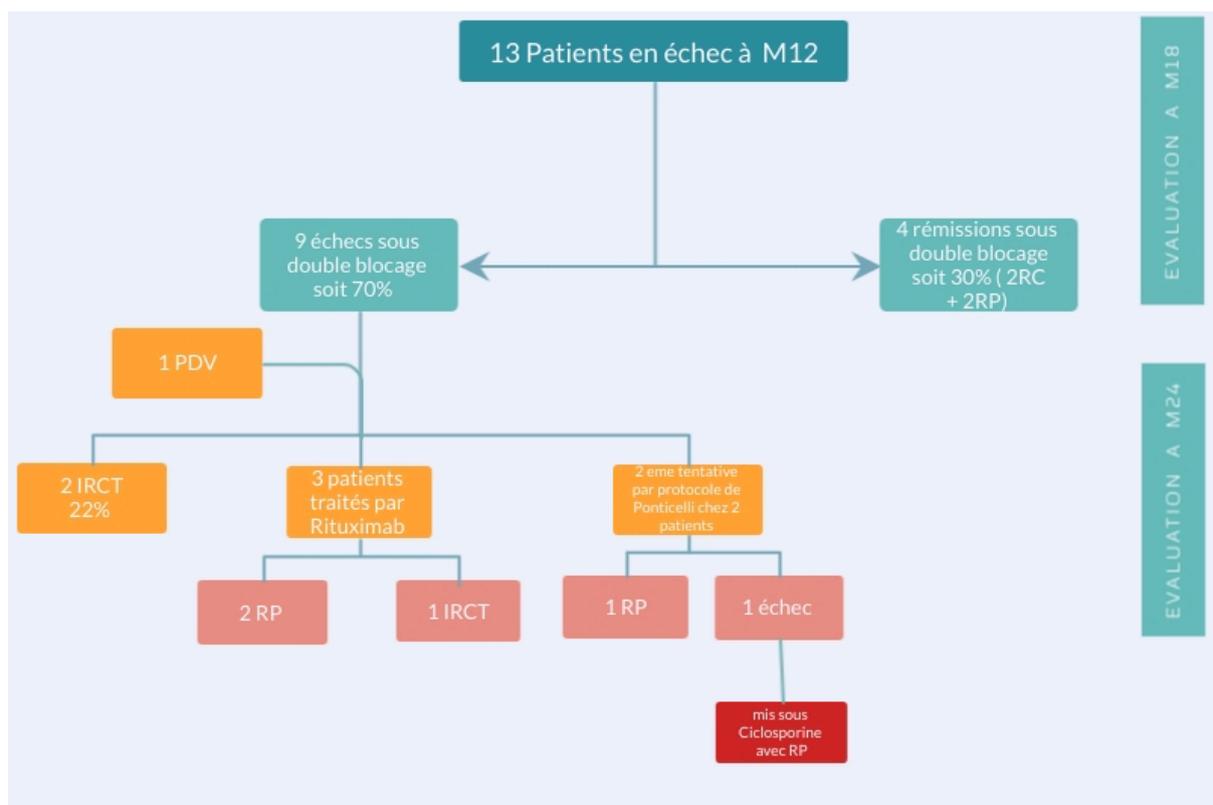


Figure 16: Traitement proposé dans notre série de la GEM résistante

i. Perdus de vue :

Au dernier suivi, nous notons 56% de nos patients sont perdus de vue, la durée moyenne de suivi est néanmoins plus élevée chez les patients traités par le protocole de Ponticelli ( $p= 0,03$ ) avec moins de perdus de vue.(Figure 17)

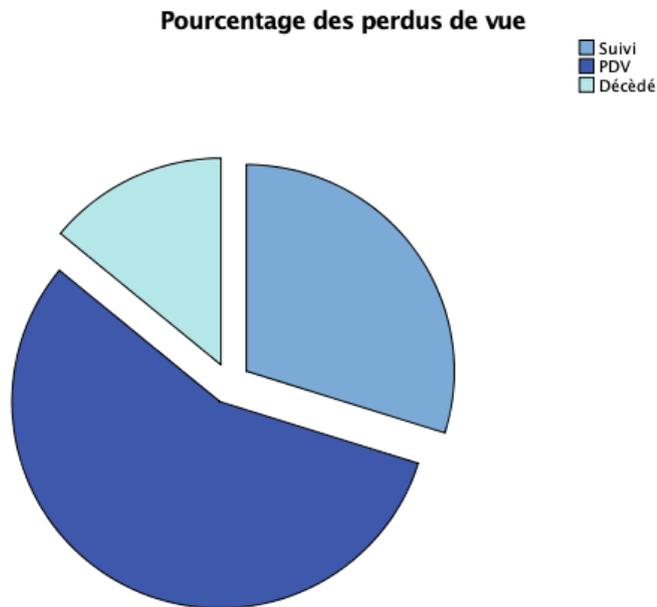


Figure 17: Pourcentages des perdus de vue aux dernières nouvelles

## ***DISCUSSION***

## 1. Résultats principaux, validité externe et discussion

Notre cohorte se compose de 97 patients GEM se répartissant en 70% de forme primaire et 30% de forme secondaire ce qui est concordant avec l'épidémiologie retrouvée dans la littérature.

Dans une revue de 9 séries publiées entre 1975 et 1989, Glasscock a trouvé une prévalence de 23% de GEM secondaires. Sa prévalence était plus élevée (35%) chez les sujets âgés de plus de 60 ans et les enfants de moins de 15 ans comparée aux adultes entre 16 et 60 ans (20%). [9]

*D'autres études ont rapporté le même pourcentage. (Tableau VIII)*

Table VIII: Données étiologiques dans la littérature

	Zeng et al [10] (Chine)	Abe et al[11] (Japon)	Cahen et al [12] (France)	Honkanen et al [13](Finlande)	EL ADRAOUI [14] (Maroc)	Notre série
Effectif	N = 390	N = 137	N = 82	N = 86	N = 30	N = 97
GEM primitive	31,8%	65%	79,3%	69,8%	90%	70%
GEM secondaire	68,2%	35%	20,7%	30,2%	10%	30%
Maladie auto-immune	50%	25,7%	7,1%	17,7%	10%	17%
Néoplasie	3,1%	1,7	4,9%	2,1%	-	5%
Infection	12%	5,1	2,5%	-	-	3%
Toxiques, médicaments	3,1%	2,5	6,2%	10,4%	-	3%

Dans notre série, les GEM secondaires de causes auto-immunes étaient prédominantes, représentant 17% des cas. La GEM lupique classe V était retrouvée chez 14 patients soit 45% des formes secondaires.

La figure ci-dessous détaille les étiologies reconnues dans la GEM secondaire. (Figure 18)

<p><b><u>Infections</u></b>            Hépatite B            Hépatite C            Syphilis            Virus de l'immunodéficience humaine (VIH)            Bilharziose            Lèpre            Kyste hydatique            Filaire            Paludisme à Plasmodium malariae (fièvre quarte)            Tuberculose            Glomérulonéphrite post-streptococcique</p> <p><b><u>Médicaments et toxiques</u></b>            Sel d'or            D-pénicillamine            Captopril            Probenécide            AINS, anti-Cox2            Clopidogrel            Iode radioactif à dose thérapeutique            Or, mercure            Formaldéhyde            Enzymothérapie            Hydrocarbures volatils</p> <p><b><u>Maladies auto-immunes</u></b>            Lupus érythémateux disséminé            Syndrome de Sjögren            Sclérodémie            Dermatomyosite            Syndrome des antiphospholipides            Polymicroangiéite            Polyarthrite rhumatoïde            Thyroïdite de Hashimoto            Maladie de Basedow            Cirrhose biliaire primitive            Cholangite sclérosante</p>	<p>Vascularite urticarienne hypocomplémentémique            Purpura thrombocytopénique</p> <p><b><u>Pathologies néoplasiques</u></b>            Adénocarcinomes (sein, estomac, prostate, rein, pancréas, foie)            Carcinome épidermoïde (œsophage, col utérin)            Tumeur de Wilms, mélanome            Lymphome non hodgkinien, plus rarement hodgkinien            Leucémie lymphoïde chronique            Syndrome myélodysplasique</p> <p><b><u>Divers</u></b>            Drépanocytose            Sarcoidose            Psoriasis            Maladie de Weber-Christian            Dermatite herpétiforme            Pemphigoïde bulleuse            Spondylarthrite ankylosante            Maladie coeliaque            Rectocolite ulcérohémorragique            Myasthénie            Syndrome de Guillain-Barré            Fibrose rétropéritonéale            Sclérose en plaques            Polyradiculonévrite démyélinisante chronique inflammatoire            Polyglobulie secondaire            Maladie de Recklinghausen            Nail patella syndrome</p> <p><b><u>Transplantation</u></b>            Transplantation rénale, récurrence ou de novo            Greffe de moelle : maladie du greffon contre l'hôte</p>
---	---

Figure 18: Étiologies des GEM secondaires

Les objectifs du traitement de la GEM sont la préservation de la fonction rénale, la réduction de la protéinurie et la minimisation des complications du syndrome néphrotique. Il est important de différencier entre une GEM primitive et

secondaire afin d'établir un traitement adapté. Les formes secondaires répondent au traitement spécifique de l'étiologie. La rémission de la protéinurie peut survenir progressivement après le traitement d'une infection telle que l'hépatite virale B ou la syphilis, l'arrêt du médicament incriminé ou la cure d'un néoplasie comme le cas d'une patiente de notre série.

Le traitement de la GEM lupique peut être similaire à l'approche thérapeutique de la GEM primaire et se baser sur les anticalcineurines, le cyclophosphamide ou le mycophenolate mofétil.

L'attitude thérapeutique proposée par les KDIGO en première intention consiste à introduire initialement un traitement néphroprotecteur. [5] Ce dernier comporte trois pans principaux :

-Un contrôle diététique associant un apport protidique de 0,8-1 g/kg de poids idéal par jour et une réduction des apports sodés, de l'ordre de 2 à 3g quotidiens afin de limiter la pression artérielle. Le traitement symptomatique des œdèmes doit être associé. Le traitement hypoprotidique est néanmoins contre indiqué chez les patients présentant un faible taux d'albumine sérique.

-Une prise en charge médicamenteuse à visée anti-protéinurique et antihypertensive le cas échéant. Les traitements inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARA2) sont introduits en première intention dans les néphropathies associées à une protéinurie et ont été étudiés spécifiquement dans la GEM primitive. [6]

- La correction des facteurs de risques cardio-vasculaires doit être une priorité, comprenant l'arrêt du tabagisme, la correction d'un éventuel surpoids et la prise en charge de la dyslipidémie compliquant le syndrome néphrotique, avec en particulier l'utilisation de statine.

Dans notre série, 27 patients ont reçu un traitement par IEC soit 27.8% des cas et 21 patients ont été traités par ARA II soit 21.6% des cas, 54 patients soit 55.7% des cas présentant un syndrome œdémateux ont été traité par un diurétique et 20 patients soit 66.6% des cas ont reçu un traitement par statines.

La fréquence des événements thrombo-emboliques veineux (ETEV) chez les patients atteints du syndrome néphrotique est plus élevée que dans la population générale, [17,18] et est encore plus élevée chez les patients atteints de GEM que d'autres nephropathies protéinurique. [19, 20, 21]

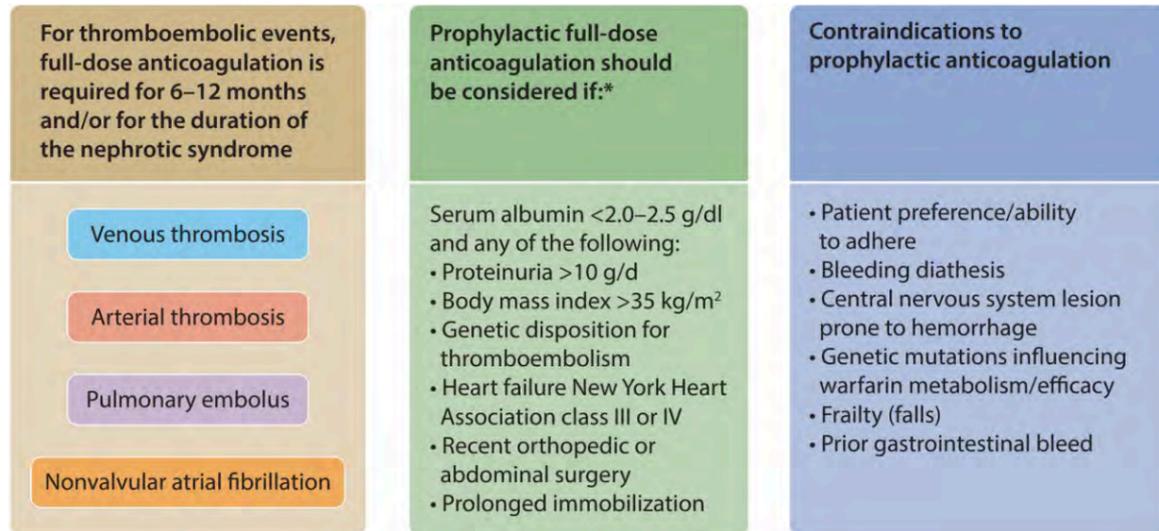
Sept patients (8%) sur un total de 86 données analysables de notre série ont présenté un ETEV au moment du diagnostic ou au cours de leur évolution.

Notre analyse présente des limites. L'incidence des ETEV étant dérivée rétrospectivement d'événements cliniquement apparents dans notre cohorte, nos données peuvent être une sous-estimation du risque réel. Toutefois, un grand essai randomisé réalisé chez des patients atteints de GEM a rapporté une fréquence de survenue cliniquement apparente de 7,5%, similaire à celle observée dans notre cohorte. [22]

Nous n'avons pas trouvé de liaison statistiquement significative entre le taux d'albuminémie et la survenue de thrombose ou pu élaborer un seuil d'albuminémie pour la survenue de thrombose.

Les KDIGO recommandent d'anticoaguler de façon préventive les patients ayant un taux d'albuminémie inférieur à 25g/L. (Figure 19)

Figure GP5. Anticoagulation in nephrotic syndrome



\*Membranous GN carries a particularly high risk of thromboembolic events

Figure 19: Indications de l'anticoagulation par les KDIGO

Des données suggèrent que l'aspirine présente un avantage thérapeutique pour la prévention primaire et de la récurrence des ETEV et entraîne une réduction significative du taux d'événements vasculaires majeurs sans augmentation apparente du risque hémorragique. [23,24]

Lee et al. ont construit un arbre décisionnel basé sur le modèle de Markov et ont estimé que 4,5 ETEV seraient évités au prix d'un saignement majeur pendant 2 ans de traitement par une anticoagulation prophylactique soit un rapport bénéfice/risque de 4,5:1 chez les patients présentant un faible risque de saignement entre 0 et 3 sur 10 selon le score ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation risk) et un taux d'albumine sérique < 3,0 g/dl. Un outil en ligne alors a été introduit spécialement pour les patients souffrant d'une GEMP, et fut adapté par les KDIGO dans leurs dernières recommandations 2020. [25] (Figure 20)

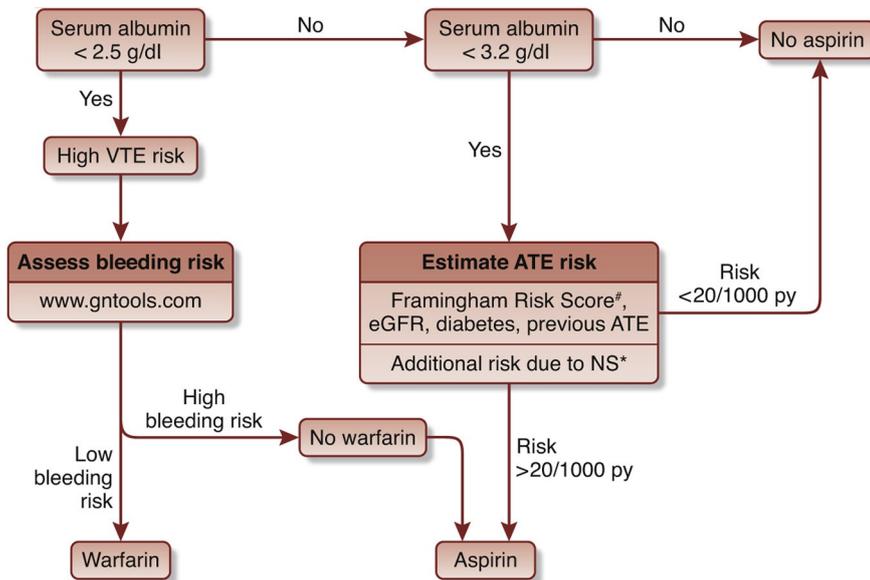


Figure 20: Indications de l'anticoagulation préventive dans la GEM [26]

Il est bien admis qu'en raison de ces rémissions spontanées fréquentes, les traitements spécifiques ne sont pas être introduits avant 6 mois, voire un an d'évolution de la maladie, sauf en cas de dégradation rapide de la fonction rénale, ou l'existence d'une protéinurie de fort débit (supérieure à 5 g/24 h) pendant plus de 6 mois. [27]

Une large étude multicentrique du groupe espagnol portant sur les glomérulopathies (GLOSEN) a examiné l'évolution d'un grand nombre de patients néphrotiques (n=328) diagnostiqués d'une GEMP entre 1975 et 2007 et suivis pendant une longue période (environ 6 ans). [4]

Tous les patients ont été initialement pris en charge de manière conservatrice ; le traitement immunosuppresseur a été suspendu jusqu'à ce survenue de complications ou détérioration de la fonction. Environ deux tiers des patients ont reçu des inhibiteurs du SRAA. Près de 32% des patients ont connu une rémission spontanée, dont la plupart étaient survenues dans les deux premières années

suivant le diagnostic, ce qui est comparable à plusieurs autres études. Dans l'étude de McQuarrie et al. où l'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA/ARB était répandue, le taux effectif de rémission partielle spontanée à 5 ans était remarquablement élevé, soit 70%. [28]

Nous avons trouvé un taux de rémission spontanée relativement bas de 8% soit chez 4 cas uniquement parmi les 47 patients mis sous traitement symptomatique seul.

En effet, dans les études de du Buf-Vereijken et al. et dans une revue de Troyanov et al. , l'analyse multivariée de l'utilisation d'IEC ou d'ARAII n'a pas montré que l'utilisation d'IEC ou d'ARA2 a une valeur pronostique indépendante chez les patients avec une GEMP. [29,30]

De plus, Praga et al. ont montré que chez les patients ayant un syndrome néphrotique et dont la majorité des patients avaient une GEM, les IEC étaient inefficaces pour réduire la protéinurie et que cette réponse était plutôt associée à la dégradation de la fonction rénale. [31,31]

La moyenne de la protéinurie dans notre étude de 7g/24h pourrait expliquer la modeste réponse au traitement symptomatique seul. Chez les patients présentant un faible risque de progression (fonction rénale normale et protéinurie <4 g/24 h), un traitement par IEC avec ou sans ARA2 et une statine peut suffire à réduire la protéinurie à des niveaux subnéphrotiques et être associé à peu d'effets indésirables significatifs à long terme.

En l'absence de rémission au moins partielle après 6 à 12 mois de traitement néphroprotecteur et chez les patients conservant un DFG > 30 ml/min, l'introduction d'un traitement spécifique immunosuppresseur est proposée.

Les objectifs doivent être comparés aux risques associés au traitement en cas de GEM primitive. Les schémas thérapeutiques à base d'agents alkylants et de ciclosporine sont les plus connus mais la toxicité de ces médicaments et l'émergence de nouveaux agents thérapeutiques avec moins d'effets secondaires a maintenu la controverse quant au régime thérapeutique optimal.

L'efficacité des corticoïdes en monothérapie n'a pas été démontrée.

Cattran et al ont publié en 1989 les résultats d'un essai clinique randomisé comparant pendant 6 mois un groupe ayant reçu du prednisone un jour sur 2 (n = 81) à un groupe ayant reçu un traitement non spécifique (n= 79). Les résultats ont montré qu'il n'y avait pas de bénéfice significatif au traitement corticoïde en monothérapie, aussi bien dans l'induction de la rémission que dans la préservation de la fonction rénale, même en ajustant les données pour n'inclure que les patients avec une protéinurie néphrotique. [32]

Dans notre étude, devant la sévérité du tableau clinique, une corticothérapie a été débutée chez 9 patients dès leur admission.

Cela est ressorti comme un facteur lié à la rémission à M6 à l'analyse uni variée avec un  $p=0.01$ .

Parmi les 9 patients traités, 7 étaient déjà en rémission au sixième mois. Un suivi n'était pas possible pour évaluation de la rechute car 4 patients étaient perdus de vue.

Une étude chez des patients coréens a montré que les taux de RC à 5 ans de corticoïdes seuls étaient de 88,5% et que les taux sans événement à dix ans dans ces groupes étaient de 91,7% et ils ont conclu qu'un traitement utilisant des corticoïdes seuls était efficace chez ces patients. [33]

Actuellement, les KDIGO ne recommandent pas l'utilisation en monothérapie des corticoïdes pour induire des rémissions de syndrome néphrotique ou retarder l'apparition d'insuffisance rénale progressive dans la GEM primitive. [15]

L'évaluation précise du potentiel évolutif de la maladie doit permettre, au stade initial et au cours de l'évolution, d'apprécier la nécessité de débiter un traitement (évaluation du rapport bénéfice/risque).

Pei et al. ont tenté de quantifier le risque évolutif en développant le score de risque de Toronto pour prédire le pronostic. Ce modèle prend en considération la clairance de la créatinine (ClCr) initiale, son évolution et la valeur de la protéinurie pendant une période d'observation de 6 mois. [34]

Cette étude incluait 184 patients ayant au diagnostic une fonction rénale normale. Sur une moyenne de suivi de 5,8 ans, 26% des patients ont développé une insuffisance rénale et 26% sont entrés en rémission. Dans le modèle étudié pour le pronostic, le traitement immunosuppresseur n'avait pas d'influence sur l'incidence de l'insuffisance rénale ni sur le pourcentage de rémission. La protéinurie sans notion de sa durée avait peu de valeur prédictive. L'évaluation du score de risque en prenant en compte un suivi de 6 mois des valeurs de la protéinurie a démontré une augmentation de la précision globale pour prédire le pronostic du patient. Si la protéinurie reste à une valeur  $\geq 4\text{g}/24\text{h}$ , sa précision est de 71% ; elle est de 79% pour une valeur  $\geq 6\text{g}/24\text{h}$  ; et 84% pour une valeur  $\geq 8\text{g}/24\text{h}$ . Si le patient a une ClCr en dessous de la normale à la présentation, ou une altération de la fonction rénale pendant la période d'observation de 6 mois, ses chances de progression sont plus grandes. Ce modèle a bénéficié d'une large validation sur trois populations originaires du Canada, d'Italie et de Finlande (363 patients). Sur la base de ce modèle, les patients à faible risque de progression présentent une ClCr normale, une protéinurie  $\leq 4\text{g}/24\text{h}$  et une fonction rénale stable sur une période d'observation de 6 mois et ont un excellent pronostic à

long terme. Les patients à risque modéré de progression (une probabilité de 55% de développer progressivement une maladie rénale chronique après 10 ans) ont une fonction rénale normale, stable pendant 6 mois d'observation, mais continuent d'avoir une protéinurie entre 4 et 8 g/24h. Les patients à haut risque de progression (une probabilité de 65-80% de progresser vers une maladie rénale chronique après 10 ans) ont une protéinurie persistante > 8 g/24h indépendamment du degré d'altération de la fonction rénale.

Van der Brandt et al ont comparé le score de risque de Toronto et les marqueurs urinaires pour la prédiction du pronostic. Ils n'ont pas trouvé de différences significatives entre les deux modèles. [35]

L'avantage du score de risque de Toronto est qu'il ne requiert que des mesures standards de la fonction rénale et de la protéinurie de 24h avec leur nature dynamique. L'estimation du risque peut être répétée plusieurs fois pendant la période de suivi du patient. Dans notre série, l'évaluation du risque de progression à 6 mois des GEM primitives selon le score de risque de Toronto nous a permis d'individualiser 3 groupes : Faible risque de progression (27%), risque modéré de progression (25%) et haut risque de progression (47%).

Dans notre série et en évaluant les facteurs prédictifs de non-réponse à 6 mois, la créatininémie et la protéinurie à 3 mois du traitement étaient statistiquement significatives ( $p < 0.01$ ).

Cela suggèrerait de proposer une attitude thérapeutique plus agressive ainsi qu'une période de surveillance plus courte chez les patients à haut risque.

Le délai moyen de mise en place du traitement immunosuppresseur est de 8 mois dans notre étude.

Trente patients ont été traité selon le protocole de Ponticelli dont 51% par Ponticelli modifié.

Les patients traités, que cela soit selon le schéma classique ou modifié, ont un taux de rémission complète ou partielle à la fin du traitement (M12) à 40% avec 60% d'échec dont 4 décès et 50% de rémission à M24.

Ce résultat est inférieur à celui rapporté par la littérature.

L'étude STARMEN retrouve des taux de rémission à M24 de 84%. [7]

Hofstra et al. ont rapporté les résultats d'une étude , certes sur un petit échantillon mais bien conçue, comparant l'initiation précoce vs tardive du traitement immunosuppresseur. [6] Quarante-deux patients ont été randomisés pour recevoir du cyclophosphamide plus des corticoïdes oraux pendant 12 mois tôt après le diagnostic (n=14) ou plus tard si la fonction rénale se détériorait (n=12), définie comme une augmentation de la créatinine sérique  $\geq 25\%$  atteignant un niveau de  $\geq 135 \mu\text{mol/L}$  ou une augmentation de la créatinine sérique  $\geq 50\%$ . Dans le bras du traitement tardif, 67% des patients ont répondu aux traitement, après une médiane de 14 mois à compter de la randomisation. L'incidence cumulative globale (RC + RP) de rémission était similaire dans les bras de traitement précoce ou tardif (93% contre 92%, respectivement), mais un traitement précoce a entraîné une apparition plus rapide de la rémission. Les taux de rechutes étaient similaires. Lors du dernier suivi (72 mois en moyenne), il n'y avait pas de différence dans l'état clinique, la protéinurie ou la fonction rénale dans les deux groupes, de plus le traitement immunosuppresseur a conduit à avec une amélioration de la fonction rénale dans le groupe de traitement tardif (parce que ces patients ont commencé le traitement avec un DFG moyen plus bas). Ces bons résultats rassurent sur le fait que le report du traitement pourrait être justifié chez certains patients.

En retardant le traitement, 33% des patients ont évité une exposition inutile à l'immunosuppression. Cependant, le report du traitement était associé à des effets secondaires plus fréquents et plus graves et à un nombre plus élevés d'hospitalisations.

En outre, les effets secondaires des agents alkylants/cytotoxiques sont aussi considérables. Ils incluent une toxicité gonadique, un cancer de la vessie, une hypoplasie médullaire et des infections opportunistes graves. (Tableau IX) [15]

Table IX: Risques et bénéfices d'un traitement cycliques par Corticoïdes et agents alkylants dans la GEM

Bénéfices	Risques
<b>Diminution de progression vers la maladie rénale chronique et l'IRC</b>	Risque élevé d'infections opportunistes
<b>Prévention des complications du syndrome néphrotique</b>	Réactivation de l'hépatite virale
<b>Prolongation de durée vie ; et amélioration de la qualité de vie</b>	Alopécie
	Toxicité gonadique
	Néoplasie (Syndrome myélodysplasique, leucémie aigüe)
	Carcinome des voies urinaires
	Hépatite toxique

La balance des risques et bénéfices peut être altérée par des facteurs dépendants du patient, tels que l'âge et les comorbidités.

Le tableau résume certaines contre-indications au schéma agent alkylant/corticoïdes. [15](Tableau X)

Table X: Contre-indications au traitement cyclique par agent alkylant et corticoïdes dans la GEM

- Infections (VIH, hépatite B et C, tuberculose, infection fongique,etc.)
- Néoplasies
- Rétention urinaire
- Leucopénie préexistante (<leucocytes/mm3)
- Créatininémie > 35 mg/l
- Non compliance au traitement

Dans notre série, les effets secondaires étaient survenus chez 11 patients soit 36 % dont 4 complications sévères entraînant le décès.

Une étude méta-analytique de la « Cochrane Collaboration » a évalué l'efficacité et l'innocuité des traitements immunosuppresseurs dans la GEM primitive chez l'adulte avec syndrome néphrotique. [37]

Elle a inclus 39 études et 1825 patients. Les schémas de traitement combinant les agents alkylants et les corticoïdes avaient des bénéfices à court et long termes sur les patients néphrotiques avec GEM. Parmi les agents alkylants, le cyclophosphamide avait moins d'effets secondaires que le chlorambucil. Le chlorambucil était associé à plus d'hospitalisations et de retraits du traitement en raison de ses effets secondaires. Il n'y a actuellement pas de preuve suggérant un effet bénéfique du cyclophosphamide par voie intraveineuse dans la GEM.

Paradoxalement, les effets indésirables du traitement étaient plus fréquents dans le groupe traité par cyclophosphamide comparé au groupe traité par chlorambucil dans notre étude.

L'inhibition de la réponse des lymphocytes dure bien au-delà du traitement, non seulement pour le rituximab, mais aussi pour le cyclophosphamide.

Nous avons mis en évidence des facteurs pronostiques de rémission. La protéinurie à M6 avec un seuil d'albuminurie de 8g/24h avec une spécificité et sensibilité de 80%. La protéinurie a déjà été identifiée comme un facteur de mauvais pronostic mais aucun seuil pronostic n'avait été établi. Celui-ci pourrait conduire à une prise en charge plus agressive pour les patients le dépassant. La créatininémie à M6 et M8 a également été identifiée comme facteur pronostique de rémission après une première ligne de traitement.

Un essai clinique randomisé britannique a inclus 108 patients avec une GEM primitive ayant un déclin d'au moins 20% dans la fonction rénale excrétrice mesurée dans les 2 ans avant leur inclusion dans l'étude.[38]

Trente-trois patients ont reçu un traitement par protocole de Ponticelli (Chlorambucil/corticoïdes), 37 patients ont reçu un traitement par ciclosporine pendant 12 mois et 38 patients ont reçu un traitement conservateur seul (IEC et/ou ARAII). Le critère de jugement de l'étude était un déclin supplémentaire de 20% dans la fonction rénale. Le risque d'un déclin de 20% dans la fonction rénale était significativement plus faible dans le groupe traité par Chlorambucil/corticoïdes comparé au groupe ayant reçu un traitement conservateur seul (58% vs 84%). Ce risque n'était pas différent entre le groupe traité par ciclosporine et le groupe ayant reçu un traitement conservateur (81% vs 84%). Toutefois, les effets secondaires sévères étaient plus fréquents dans le groupe Chlorambucil/corticoïdes que dans les groupes traités par ciclosporine et traitement conservateur seul (48% vs 32% et 21% respectivement).

Comme l'a montré notre étude, de nombreux patients résistants au traitement initial ont une fonction rénale altérée. Chez les patients ayant une créatininémie > 20 mg/l, il est recommandé de ne pas excéder des doses journalières de 0,1 mg/kg pour le chlorambucil et 1,5 mg/kg pour le cyclophosphamide, et de limiter la durée de traitement à moins de 6 mois.[39]

S'il n'y a pas de rémission suite à un traitement cyclique par un protocole agents alkylants/corticoïdes, l'alternative est de passer aux inhibiteurs de la calcineurine. Dans ce sens, la ciclosporine est mieux étudiée que le tacrolimus particulièrement pour une administration prolongée et en association avec une faible dose de corticoïdes. Dans notre étude, ce traitement a été proposé après un échec de traitement de Ponticelli.

Pour les patients ayant reçu la ciclosporine ou le tacrolimus en traitement initial, et qui ne montrent pas de réponse après un délai d'au moins 6 mois, le KDIGO suggère l'utilisation d'un protocole basé sur les agents alkylants à la même dose que le traitement initial.

Dans notre étude, un traitement par Rituximab est proposé en deuxième ligne chez six patients après échec du traitement par Ponticelli, uniquement trois d'entre eux l'ont reçu par non-disponibilité à la pharmacie de l'hôpital avec un échec et deux remissions partielles. Les trois autres patients ont reçu une deuxième fois les agents alkylants à la même dose que le traitement initial sans amélioration avec évolution vers l'IRCT.

Nous avons entrepris un traitement par ciclosporine après échec du traitement initial associant cyclophosphamide et corticoïdes et du double blocage chez un patient et a présenté une rémission partielle de la protéinurie.

Trois grands essais randomisés sont réalisés afin de comparer les différents traitements. (Tableau XI). [1]

L'étude MENTOR, publiée en juillet 2019, compare le rituximab à la ciclosporine pour provoquer et maintenir la rémission de la protéinurie chez les patients atteints de glomérulonéphrite extra membraneuse. Si aucune différence de réponse n'est démontrée à 12 mois, à 24 mois, les auteurs observent 60% de remissions complètes dans le groupe RTX et seulement 20% de remissions partielles dans le groupe CSA, sans aucune rémission complète.[40]

Cependant cet essai compare le RTX avec la ciclosporine qui avait déjà démontré son infériorité dans le traitement.

Les résultats de l'étude STARMEN compare le Tacrolimus pendant 6 mois associé à une dose unique de Rituximab au sixième mois à la Cyclophosphamide et aux Corticostéroïdes (Protocole de Ponticelli).[7]

A 2 ans, la thérapie à base de Corticoïdes/Cyclophosphamide fut associée à un taux plus élevé de remissions (complète ou partielle) à comparer avec la combinaison Tacrolimus/Rituximab (RR à 1.44, intervalle de confiance à 95% de

1.07 à 1.93) et notamment un taux plus élevé de rémissions complètes (RR 2.36, IC 95% de 1.34 à 4.16). Des rechutes se produisirent dans 2.7% du groupe Corticoïdes/Cyclophosphamide post rémission à comparer à 12% du groupe Tacrolimus/Rituximab (valeur p non reportée). La combinaison Corticoïdes/Cyclophosphamide fut associée à plus d'effets secondaires.

Il est important de noter que le groupe Tacrolimus/Rituximab group avait un taux plus élevé d'anticorps anti PLA2R sans toutefois atteindre une différence statistiquement significative (p=0.1), certaines critiques concernaient l'utilisation d'une dose assez faible de RTX.

L'étude RI-CYCLO vient comparer 2 doses de RTX à 1000 mg IV/semaine au régime de Ponticelli modifié et montre que deux fois plus de patients dans le bras CYCLO avaient observés une rémission complète à un an 32% vs 16% dans le bras Rituximab, les pourcentages deviennent comparables lorsqu'on prend en considération la somme de tous les patients ayant obtenus une rémission qu'elle soit complète ou partielle : 23 (62%) RTX vs 27 (73%) CYC. [41]

Table XI: Trois grands essais randomisés portant sur la GEM depuis 2019 adapté [1]

Essai	MENTOR [40]	STARMEN [7]	RI-CYCLO [41]
Design	Amérique du Nord Multicentrique	Europe Multicentrique	Italie +Suisse Multicentrique
	N = 130	N = 86	N = 74
	Protéinurie > 5 g/24 h	Protéinurie > 4 g/24 h	Protéinurie > 3.5 g/24 h
	DFGe 40 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	DFGe 45 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	DFGe ≥ 30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>
Positivité des AC PLA2R	74%	77%	66%
	(96/130)	(53/69)	(59/73)
Période de surveillance	3 mois	6 mois	3 mois
Comparaison	Rituximab vs. Ciclosporine	Ponticelli Modifié (Méthylprednisolone + cyclophosphamide) vs. tacrolimus + rituximab	Ponticelli modifié (Méthylprednisolone + cyclophosphamide) vs. Rituximab
Rémission définition	RC: protéinurie < 0.3 g/24 h, Alb > 3.5 g/dL RP: protéinurie 50% réduction  Entre : 0.3–3.5 g/24 h Rechute: protéinurie > 3.5 g/24 h après une RC ou RP	RC: protéinurie < 0.3 g/24 h, DFGe > 45 mL/min  PR: idem MENTOR, DFGe > 45 mL/min Rechute :idem MENTOR	Idem MENTOR
Outcome RC + RP (RC seule)	60% vs. 52%	79% vs. 51%	73% vs. 62% (32% vs. 16%)
		12 mois	
	60% vs. 20% (35% vs. 0%)	84% vs. 58% (60% vs. 26%)	81% vs. 85% (35% vs. 42%)
Effets secondaires	17% vs. 31%	19% vs. 14%	14% vs. 19%

Le second outcome de cette étude est le nombre équivalent d'effets indésirables secondaires aux traitements observés dans les deux groupes voir moins en valeur absolue dans le groupe CYC.

Les rechutes de syndrome néphrotique surviennent chez 25-30% des patients dans les 5 ans après l'arrêt du traitement par agents alkylants, et chez 40 à 50%

des patients dans l'année suivant l'arrêt des ICN. Chez ces patients qui parviennent à une rémission complète ou partielle, puis font une rechute du syndrome néphrotique, une deuxième ligne de traitement peut être conduite.[42,43]

En cas de rechute de syndrome néphrotique dans la GEM primitive suivant une rémission, la réintroduction de protocoles d'agents alkylants/corticoïdes ou d'ICN va induire le plus souvent une autre rémission. La plupart des données sur les traitements répétés par immunosuppresseurs se rapportent aux patients chez lesquels les rechutes ont eu lieu après une rémission partielle, et avec une fonction rénale normale.

Dans notre cas, deux rechutes sont survenues 2 mois et 5 ans après la fin de protocole chez deux patients respectivement.

Le premier, suite à l'arrêt de la néphroprotection avec une RC dès sa reprise, chez le second patient et devant l'altération rapide de la fonction rénale, le protocole Ponticelli était repris.

L'induction de néoplasies est le souci majeur avec l'utilisation d'agents alkylants pour une période prolongée. Une dose cumulée de 36g de cyclophosphamide (équivalent à 100mg/j pendant 1 an) est associée à un risque augmenté de cancer de la vessie chez des patients avec la maladie de Wegener. De ce fait, des cures répétées par agents alkylants (plus de 2 cures) ne sont pas conseillées.[44]

Dans notre série, deux patients ont reçu deux fois le traitement suivant le Protocole de Ponticelli avec une dose cumulée de 15g avec un arrêt d'un mois devant la lymphopénie. Jusqu'à leur dernier suivi, ils étaient cancer free.

Les rechutes non sévères (développement d'une protéinurie subnéphrotique après une rémission complète) ne nécessitent pas de traitement spécifique. La tension artérielle doit rester < 125/75 mmhg et les IEC et/ou ARA II doivent être

utilisés en première ligne de traitement comme le cas de l'un de nos patients rechutteurs.

Le MMF, le rituximab ou l'ACTH peuvent être considérés pour le traitement de rechutes de GEM primitive. Une étude descriptive a ainsi rapporté un effet bénéfique du rituximab chez les patients présentant une rechute à la réduction de la dose des ICN . [45]

Notre étude a montré que la rémission est nécessaire pour obtenir une fonction rénale stable, ce qui était attendu.

Parmi 58 patients, 13 patients étaient en IRCT (22%), 3 lors du diagnostic et 10 au cours du suivi , néanmoins au dernier suivi, nous notons que 56% de nos patients sont perdus de vue ainsi que la durée moyenne de suivi est plus élevée chez les patients traités par le protocole de Ponticelli ( $p= 0,03$ ) avec moins de perdus de vue.

Nous proposons la stratégie de prise en charge proposée par Waldman et al., prenant en compte le consensus actuel sur les recommandations de traitement de la GEM primitive et les résultats de notre étude.[46] (Figure 21)

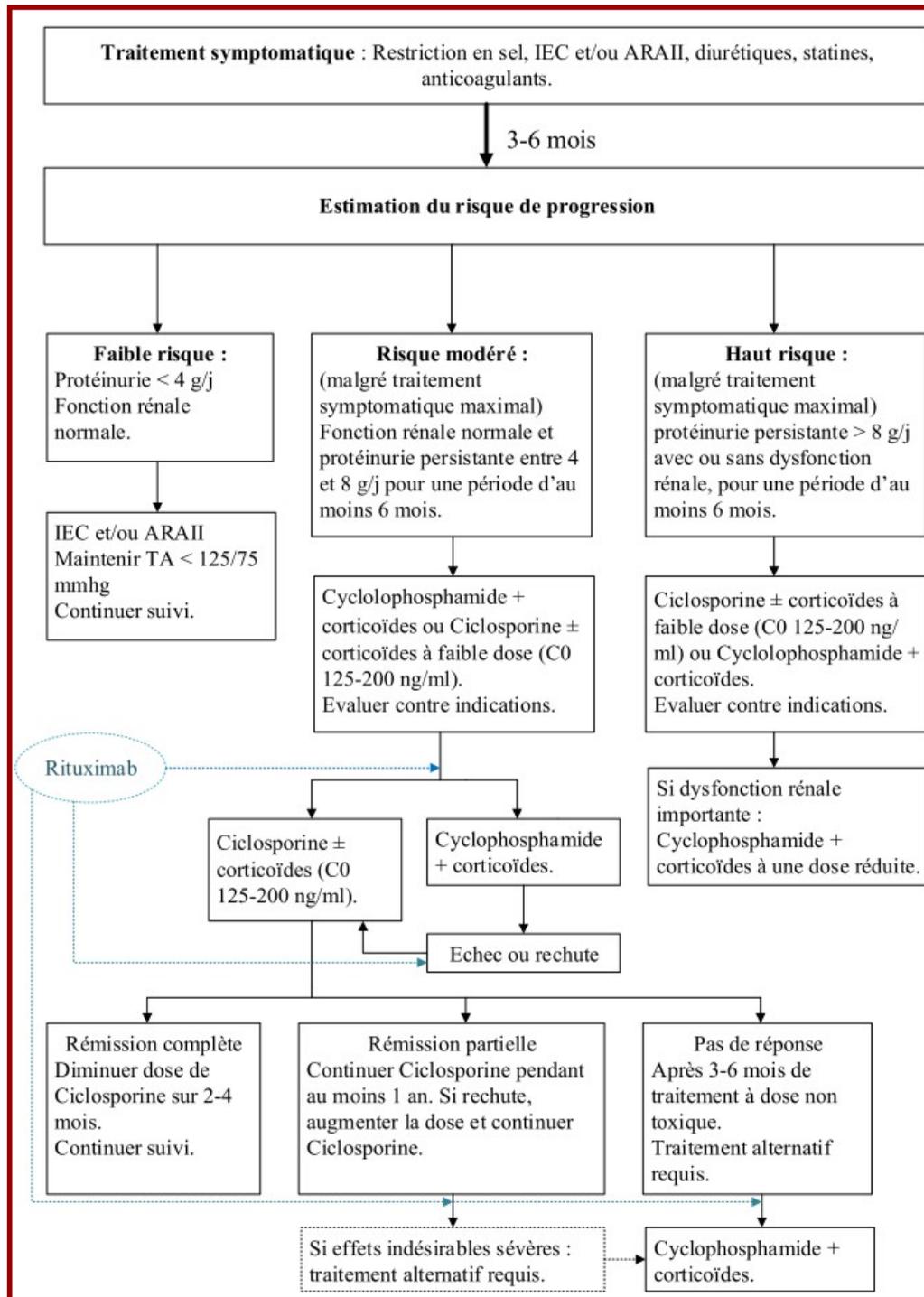


Figure 21: Stratégie de prise en charge de GEM primitive adaptée de Waldman et al. Position possible de la rituximab dans la prise en charge selon les données actuelles de la littérature.[46]

## 2. Vers une prise en charge personnalisée ?

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

Ce statut sérologique était connu dans uniquement 46% des cas de notre série, 11 patients étaient séropositifs (35%).

La spécificité des anticorps anti-PLA2R semble proche de 100%. [47]

Dans une méta-analyse regroupant 15 études et 2 212 patients, la spécificité est de 99% (IC 95% 96-100) et la sensibilité de 78% (IC 95% 68-87). Ces anticorps ne sont détectés ni chez les patients avec d'autres maladies rénales ou systémiques, ni chez les sujets sains. Cela conduit certains auteurs à proposer que la ponction biopsie rénale ne soit plus systématique. [48]

L'évaluation diagnostique repose sur la recherche des anticorps anti-PLA2R et le dépistage d'une éventuelle cause de GEM secondaire incluant au moins la recherche des anticorps antinucléaires, la sérologie de l'hépatite virale B, la recherche des auto-anticorps des thyroïdopathies auto-immunes, la radiographie pulmonaire (ou un scanner si le patient est à fort risque de cancer) et la recherche d'une sarcoïdose. La présence d'anticorps anti-PLA2R en l'absence de cause secondaire de GEM fait le diagnostic de GEM idiopathique auto-immune, même en l'absence de preuve histologique (PBR). (Figure 22)

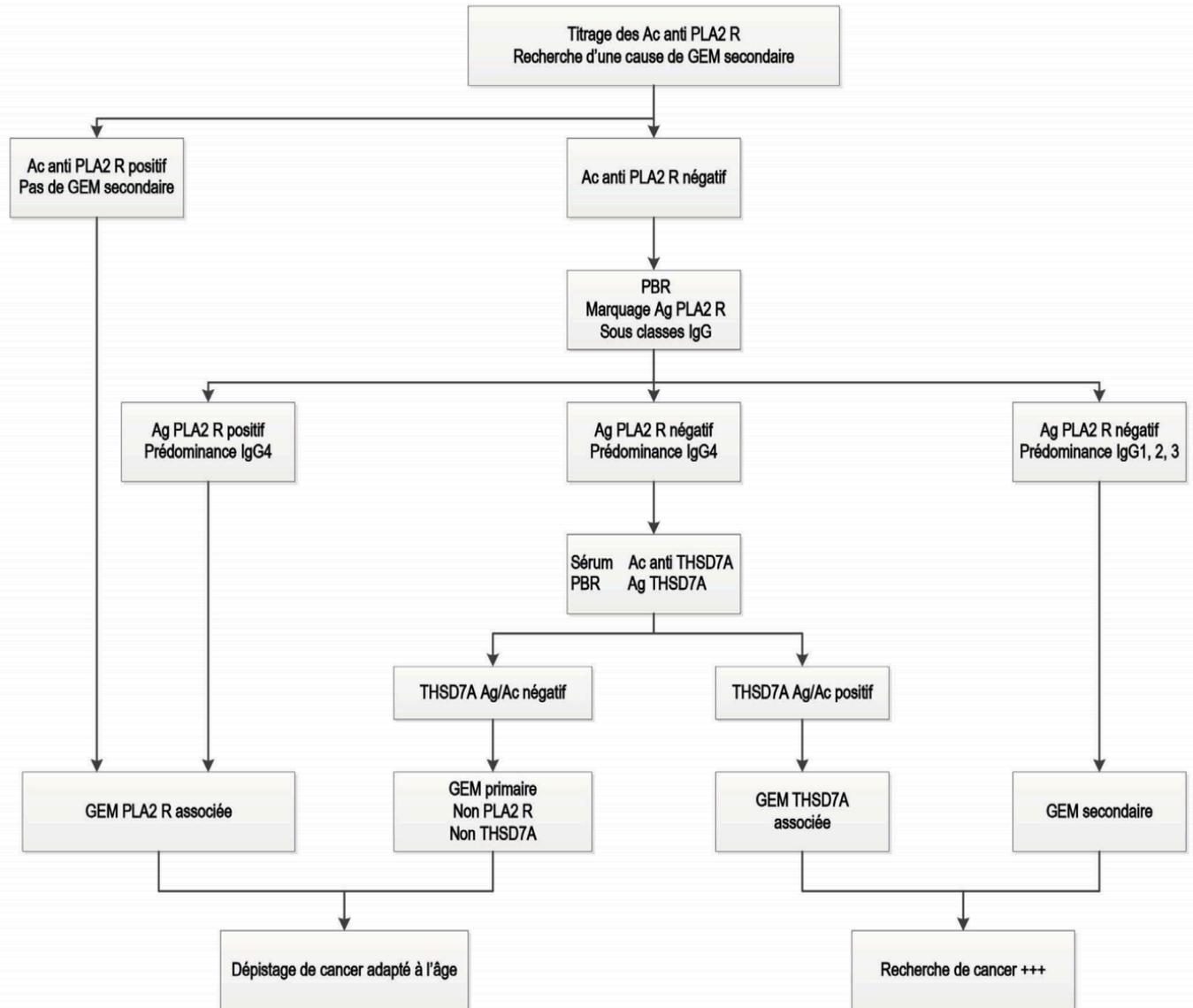


Figure 22: Algorithme décisionnel diagnostique [49]

En l'absence d'anticorps anti-PLA2R avec une absence de cause de GEM secondaire, la PBR est impérative avec immunomarquage des sous-classes d'IgG et séquentiel des antigènes PLA2R puis THSD7A qui vont permettre de distinguer les GEM idiopathiques auto-immunes (primaires), associées soit aux anticorps anti-PLA2R ou aux anticorps anti-THSD7A, des GEM secondaires séro-négatives. [50]

Une enquête diagnostique carcinologique exhaustive doit être effectuée en cas de GEM associée aux anticorps anti-THSD7A ou de GEM secondaire, alors qu'une enquête plus allégée et adaptée à l'âge convient aux autres situations. (Figure 23)

Autoantigen		
M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R)	70% of Caucasians, 50% of Asians	
Thrombospondin type 1 domain-containing 7A (THSD7A)	About 1% of the cases, malignancy association	
Neutral endopeptidase	Neonatal membranous nephropathy	
Aldose reductase [AR], superoxide dismutase 2 [SOD2], and $\alpha$ -enolase [ $\alpha$ ENO]	Intracellular podocyte autoantigens	
Exostosin-1/-2	Membranous lupus nephritis, rare primary membranous nephropathy	
Neural cell adhesion molecule 1 (NCAM1)	Membranous lupus nephritis, rare primary membranous nephropathy	Caza T et al, <i>Kidney Int.</i> online Oct 9, 2020
Neural epidermal growth factor-like 1 protein (NELL-1)	Malignancy association?	Sethi S et al, <i>Kidney Int</i> 2020; 97:163-174. Caza T et al, <i>Kidney Int.</i> online Aug 20, 2020
Semaphorin 3B	Pediatric membranous nephropathy	Sethi S et al, <i>Kidney Int</i> 2020;98:1253-1264

Figure 23: Aspect immunologique de la GEM photo prise du Congrès internationale de Néphrologie 2021

Dernièrement, deux publications ont identifié deux épitopes conformationnels dominants et recouvrants. [51,52] En caractérisant les épitopes du PLA2R reconnus par les anticorps des patients à l'aide d'un test ELISA, Seitz Polski et al. ont montré que la reconnaissance d'un épitope riche en cystéine était associée avec un fort taux de rémission, alors qu'une dérive épitopique était annonciatrice d'un mauvais pronostic.[53] La disponibilité future de tels outils pourrait faciliter les prises de décision thérapeutique.

De plus de sa valeur diagnostic, le titre des anticorps anti-PLA2R prédit l'évolution de la maladie (peu de rémissions spontanées si le titre d'anti-PLA2R est élevé) et la réponse au traitement immunosuppresseur.

Dans notre série, le control du taux a été réalisé uniquement chez une patiente ayant reçu le traitement selon le protocole de Ponticelli avec une rémission

complète, le titre d'AC était à 10 par rapport à 87 à l'initiation du traitement.

La rémission immunologique précède toujours la rémission clinique, ce qui peut expliquer la persistance décalée d'une protéinurie, que peut expliquer aussi l'existence de lésions podocytaires irréversibles d'une GEM éteinte.

En règle générale, plus haut est le titre des auto-anticorps, plus élevé est le risque de progression vers une IRT.

De Vriese et al ont proposé un algorithme décisionnel tenant compte du titrage des anticorps permettant de s'affranchir de la période de surveillance de 6 mois retenue toujours par le consensus international permettant une prise de décision thérapeutique plus rapide.[54] (Figure 24)

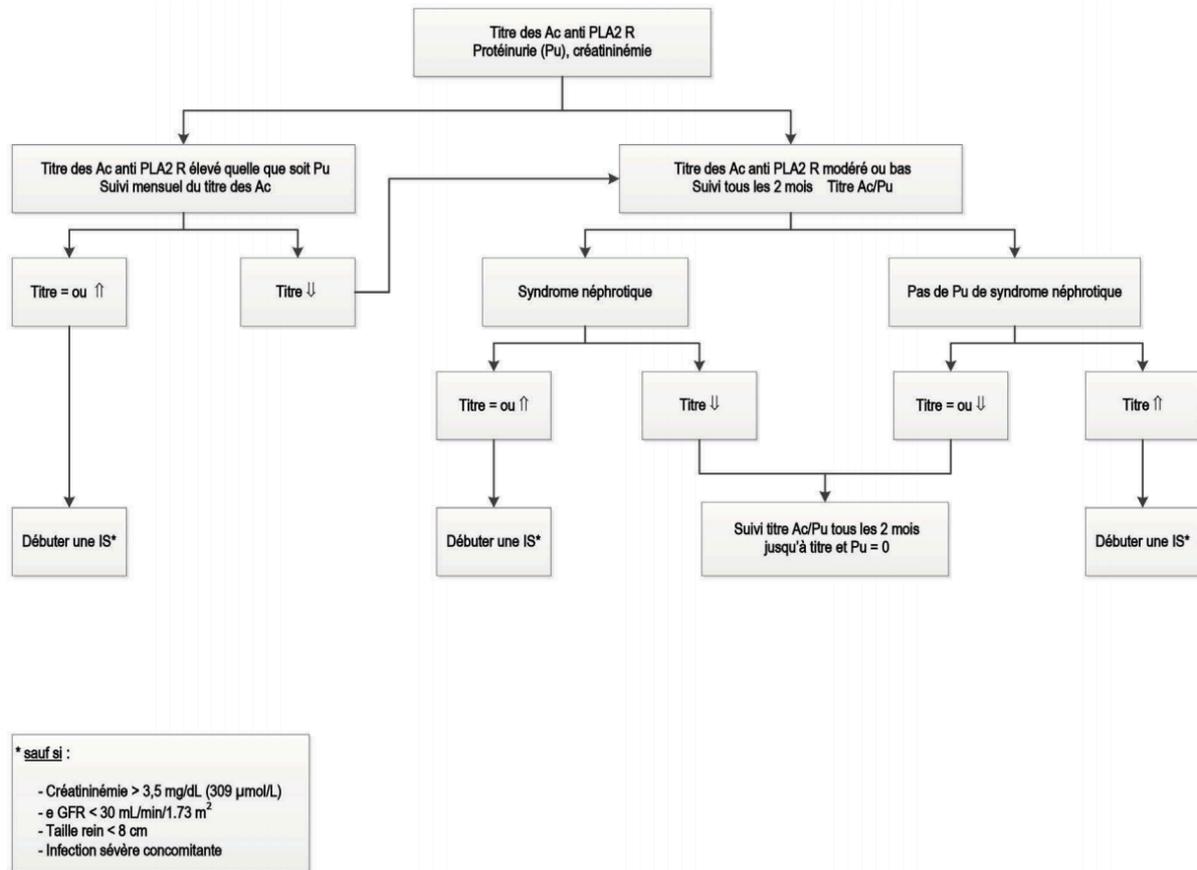


Figure 24: Algorithme décisionnel pronostique et thérapeutique base sur la sérologie [49]

Sur ces données, les KDIGO rajoutent, dans leurs dernières recommandations 2020, le taux d'anticorps comme étant un indicateur de mauvais pronostic et donc guider l'attitude thérapeutique.(Figure 25)

Low risk	Moderate risk	High risk	Very high risk
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Normal eGFR, proteinuria &lt;3.5 g/d and/or serum albumin &gt;30 g/L</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Normal eGFR, proteinuria &gt;4 g/d and no decrease &gt;50% after 6 months of conservative therapy with ACEi/ARB</li> <li>• PLA2Rab &lt;50 RU/ml<sup>†</sup></li> <li>• Mild low molecular weight proteinuria</li> <li>• Selectivity index &lt;0.15</li> <li>• U IgG &lt;250 mg/d</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• eGFR &lt;60 ml/min/1.73m<sup>2*</sup></li> <li>• Proteinuria &gt;8 g/d for &gt;6 months</li> <li>• PLA2Rab &gt;150 RU/ml<sup>†</sup></li> <li>• High low molecular weight proteinuria</li> <li>• U IgG &gt;250 mg/d</li> <li>• Selectivity index &gt;0.20</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Life-threatening nephrotic syndrome</li> <li>• Rapid deterioration of kidney function not otherwise explained</li> <li>• High low molecular weight proteinuria in two urine samples collected with interval of 6–12 months</li> </ul>

ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; eGFR, estimated glomerular filtration rate; IgG, immunoglobulin G; PLA2Rab, antibodies against the M-type phospholipase-A2-receptor

\*Most studies have used SCr values to guide management, and SCr values >1.5 mg/dl are often used to define kidney insufficiency. An eGFR value of 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> defines kidney insufficiency in a young adult. It is important to realize that eGFR decreases with age, and an SCr value of 1.5 mg/dl reflects an eGFR of 50 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> in a 60-year-old male patient and 37 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> in a 60-year-old female patient. Thus, when using eGFR in risk estimation, age should be taken into account.

<sup>†</sup>Cut-off values are not validated. PLA2Rab should be measured at 3- to 6-month intervals, the shorter interval being performed in patients with high PLA2Rab levels at baseline. Changes in PLA2Rab levels during follow-up likely add to risk estimation. Disappearance of PLA2Rab precedes clinical remission and should lead to refraining from additional therapy. Detailed data are lacking.

<sup>‡</sup>eGFR and PCR are used in routine clinical care. Other biomarkers may not be available in all centers; this table provides an overview of useful biomarkers.

Figure 25: Facteurs prédictifs de la progression de la GEM proposes par les KDIGO

La même équipe propose un algorithme thérapeutique tenant compte du titrage des anticorps pour adapter l'immunosuppression. [54]

Les patients qui ont une réponse rapide et intense peuvent recevoir une cure d'immunosuppression plus courte que celle recommandée usuellement. Les patients avec des titres élevés au diagnostic peuvent requérir une cure d'immunosuppresseur plus intense et plus longue. (Figure 26)

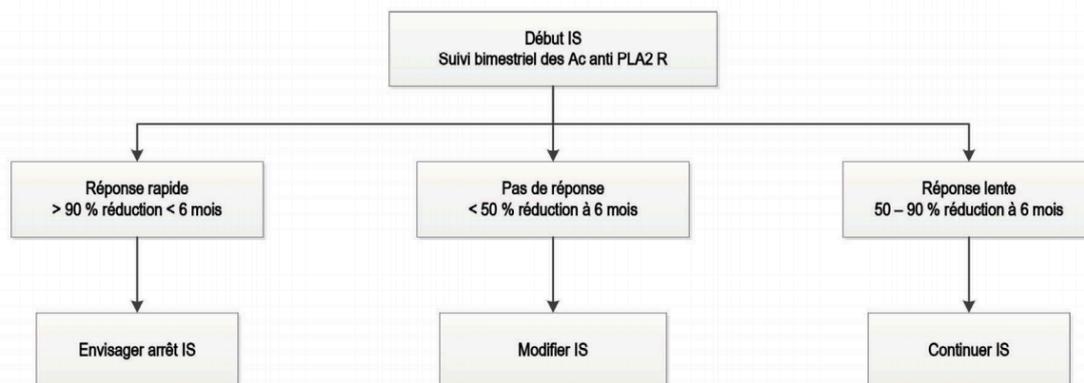


Figure 26: Algorithme décisionnel de suivi thérapeutique en fonction du titre des AC [49]

### 3. Validité interne et points forts du travail

Notre étude présente de nombreuses limites. L'étude est rétrospective et monocentrique avec les biais que cela entraîne. Un effet centre, un biais de recrutement, un recueil de données parfois incomplet, un suivi pas toujours facile à retracer et un nombre important de perdus de vue.

L'effectif limité s'explique par la faible incidence des GEM, comprise entre 4 et 13 cas par million d'habitants,

Cependant notre série est conséquente en comparaison aux données de la littérature puisqu'elle comporte 97 cas dont 28 ont reçu le traitement proposé par Ponticelli.

Notre travail permet de faire le point sur nos patients, nos pratiques et d'en mesurer les effets.

Nous observons ainsi que notre stratégie thérapeutique, qui est volontairement plus agressive et plus précoce que ce qui est décrit dans la littérature, cela ne nous a permis d'obtenir des taux de remissions comparables chez les patients à faible et ceux à haut risque évolutifs.

En outre, notre travail est également original puisque nous sommes parvenus à établir des facteurs pronostiques. Cela a un impact pratique immédiat et va permettre de servir de base pour des travaux de recherche futurs et la nécessité de recourir à une étude multicentrique, qui présente l'avantages de s'affranchir des biais de recrutement et de l'effet-centre.

## ***CONCLUSION***

Pour conclure, les progrès passés et à venir réalisés sur le sujet de la GEM induit un changement de paradigme pour la définition, le diagnostic et le suivi des patients et permettent de toucher du doigt une médecine personnalisée.

La disponibilité des tests diagnostiques doit permettre l'introduction raisonnée de la sérologie auto-immune dans les algorithmes décisionnels. En effet, l'établissement et le suivi du profil sérologique vont permettre d'adapter les indications et les modalités thérapeutiques.

La recherche de la justesse de traitement, de posologie, de timing d'administration et de surveillance guidera les prochaines études.

La compréhension de la physiopathologie de la GEM chez l'Homme, non encore complètement élucidée et toujours d'actualité, permet d'espérer la mise en place dans les années à venir d'une médecine personnalisée.

# ***ANNEXES***

Annexe du traitement selon le protocole de Ponticelli présenté et validé au staff matinl du service de Néphrologie le 06/01/2020.



Protocole PONTICELLI modifié  
GEM Idiopathiques



## Perfusion de METHYLPREDNISOLONE : M1, M3, M5

Date :

Nom :	Poids :	Date de la 1ere cure :
Prénom :	Taille :	Cure N° : M J
IP :	SC :	Médecin :
Tel :	Allergies connues :	Infirmier :

Examen général :

Pression Artérielle :

Température :

Fréquence cardiaque :

Fréquence respiratoire :

Reste de l'examen :

---

Bilan Biologique :

GLYCEMIE	KALIEMIE	CALCEMIE	UREE	CREAT	ALB	NFS					CRP
						HB	GB	LYMHOCYT	PNN	PQT	

ECBU : leucocyturie

hématurie

culture

Bilan hépatique

BHCG si femme en âge de procréer :

Autres :

Déroulement de la cure et incidents si survenue :

---



---



---



Protocole PONTICELLI modifié  
GEM Idiopathiques



**Schéma du traitement :**

	Dose	Voie	M1				M2				M3				M4				M5				M6							
			Date :				Date :				Date :				Date :				Date :				Date :							
			J1	J2	J3					J1	J2	J3					J1	J2	J3					J1	J2	J3				
MéthylPrédnisolone	1g	IV	Δ	Δ	Δ					Δ	Δ	Δ					Δ	Δ	Δ					Δ	Δ	Δ				
Prédnisone 20 mg cp	0,5 mg/kg/j MAX 30 mg/j*	PO	27j				27j				27j																			
CYCLOPHOSPHAMIDE	2mg/kg/j MAX 175mg/j	PO					30j								30j								30j							

\*Dégression de 5 mg/j jusqu'à 10 mg/j puis dégression de 2,5 mg par jour jusqu'à l'arrêt.

**Traitement adjuvant :**

- Sulfaméthoxazole + triméthoprime 800mg/160mg 1 cp ½ jour
- Supplémentation calcique
- Supplémentation potassique
- Protection gastrique
- Traitement néphroprotecteur
- Vaccination anti-grippale + pneumococcique
- Régime : Hyposodé + Hypoprotidique+ Hyperhydratation

**Bilans à demander lors de la prochaine cure :**

-NFS

-Urée, créatinine

-Na, K, RA, Chlores

-ASAT, ALAT, GGT, PAL, BT, BL

-ECBU

-Protéinurie de 24h

Autres (à mentionner) :



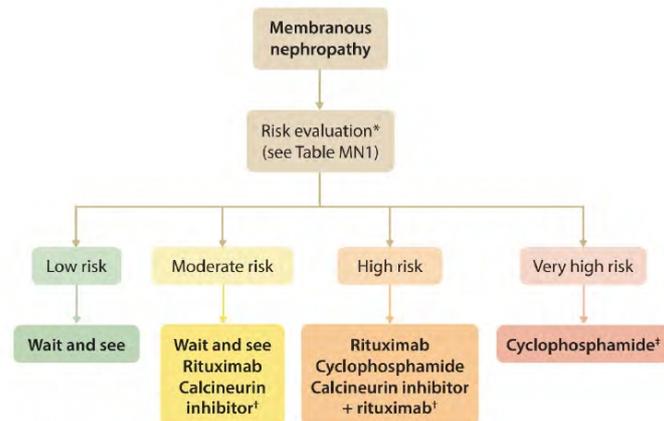
Protocole PONTICELLI modifié  
GEM Idiopathiques



**Reference du protocole : [Jha V, Ganguli A, Saha TK, et al . A randomized, controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol 2007;18:1899–904.doi:10.1681/ASN.2007020166](#)**

Protocole présenté et validé au staff matinal du service de Néphrologie le 06/01/2020

# KDIGO's 2020 GUIDELINES



\*See Practice Point 3.2.1 and Table MN1 for a detailed description of risk evaluation.

†Calcineurin inhibitor (CNI) monotherapy is considered less efficient. Treatment with CNI for 6-12 months with rapid withdrawal is associated with a high relapse rate. Still, its use may be considered in patients with normal estimated glomerular filtration rate (eGFR) and moderate risk of progression, since many of these patients will develop a spontaneous remission. The use of CNI will shorten the period of proteinuria. In patients with high risk of progression, addition of rituximab after six months of treatment with CNI is advised, with the possible exception of patients with documented disappearance of PLA2Rab after CNI treatment.

‡There is insufficient evidence that rituximab used in standard doses prevents development of kidney failure. In patients who do not tolerate or can no longer use cyclophosphamide, consultation with an expert center is advised.

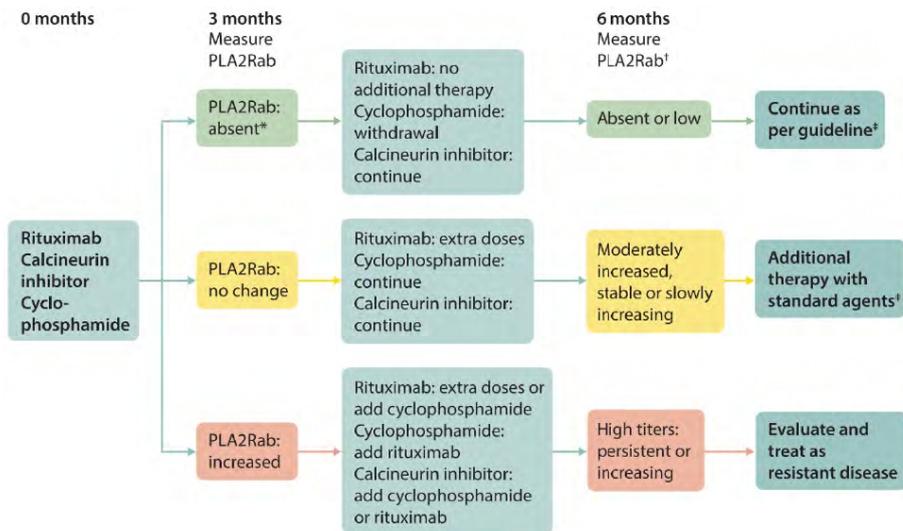
**Practice Point 3.3.2. Immunosuppressive therapy is not required in patients with MN, proteinuria <3.5 g/d, and eGFR >60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.**

**Practice Point 3.3.3. Immunosuppressive therapy is not required in patients with MN, nephrotic syndrome, and normal eGFR unless at least one risk factor for disease progression is present or unless serious complications of nephrotic syndrome (e.g., AKI, infections, thromboembolic events) have occurred.**

**Recommendation 3.3.1. For patients with MN and at least one risk factor for disease progression, we recommend using rituximab or cyclophosphamide and steroids for six months, or tacrolimus-based therapy for at least six months, with the choice of treatment depending on the risk estimate (Table MN1 and Figure MN4) (1B).**

**Practice Point 3.3.4. Longitudinal monitoring of PLA2Rab levels at three and six months after start of therapy may be useful for evaluating treatment response in patients with membranous nephropathy and can be used to guide adjustments to therapy (Figure MN5).**

*Figure MN5. Immunological monitoring in MN after start of therapy*



PLA2Rab, antibodies against the M-type phospholipase-A2-receptor

\*A large decrease in PLA2Rab levels may indicate a good clinical response. Although there are no defined cut-off values, many experts consider reductions of 50-90% to represent a large decrease in PLA2Rab levels.

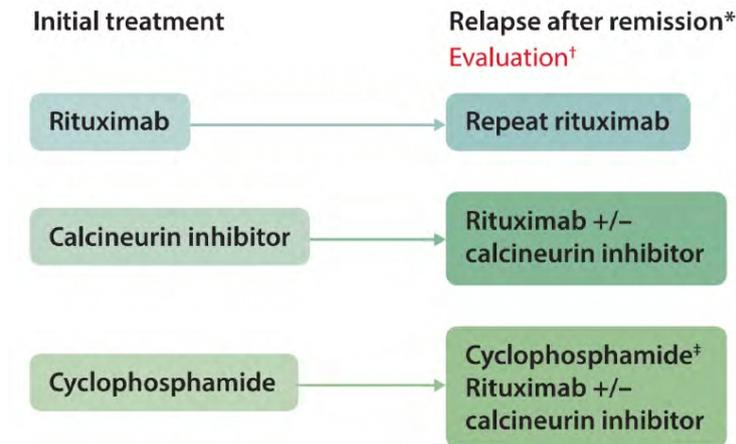
†This algorithm is simplified to allow easy decision-making. The course may be less well-defined or more difficult to interpret in many patients. However, if it is impossible to classify a patient as a good responder or resistant to disease, we suggest consulting an expert center.

‡See text for current treatment schedules. NB: the cumulative dose of cyclophosphamide should not exceed 25 g (approximately six months of therapy at a dose of 1.5 mg/kg/day). Lower doses (maximum 10g) must be used in patients who wish to conceive. CNI are unlikely to induce late immunological remission; in patients with persistent PLA2Rab, these drugs may be used in combination with rituximab. B-cell depletion is insufficient to judge the efficacy of rituximab therapy; extra doses may be considered even if B-cells in the peripheral blood are absent or very low. However, in these patients, consultation with an expert center is advised.

### 3.4. Special situations

**Practice Point 3.4.1. Algorithm for the treatment of patients with MN and initial relapse after therapy (Figure MN6).**

Figure MN6. Management of initial relapse after therapy



\*The definition of relapse is variable. Some authors define relapse after remission as an increase in proteinuria >3.5 g/day in patients who developed a partial or complete remission. We suggest that the course of serum albumin and PCR should be used in the evaluation. If PCR decreased to values between 2 and 3.5 g/day without an increase of serum albumin to normal, the subsequent rise in PCR should be considered a resistant disease rather than relapse after remission. In patients with a partial remission (characterized by normalization of serum albumin), a relapse should be defined by an increase of proteinuria paralleled by a decrease in serum albumin levels.

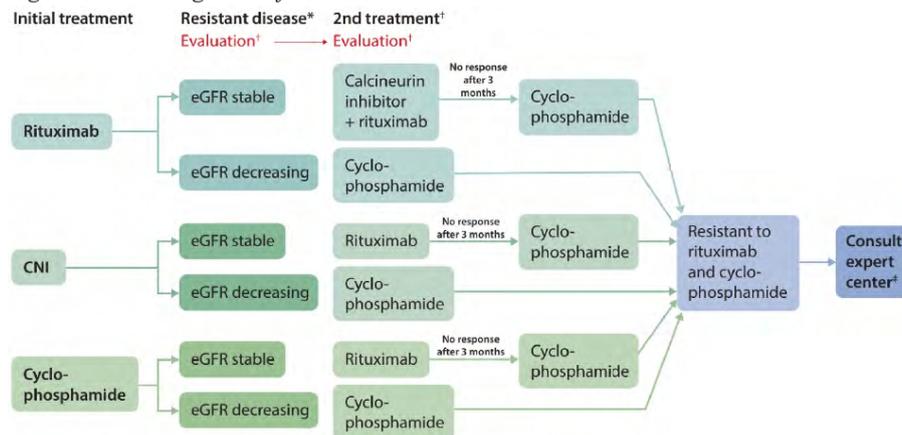
†Immunological monitoring is of particularly great value in these situations. If, in the period of "clinical remission," PLA2Rab were still positive, this would be evidence for resistant disease. Therefore, in patients with positive PLA2Rab, it is advised to evaluate PLA2Rab at the time of remission and relapse. The course of PLA2Rab should precede the clinical course. In patients with very early relapse, it is important to consider reasons for the failure of the previous therapy (e.g., compliance, low drug levels, insufficient B cell depletion, presence of anti-rituximab antibodies).

‡Cyclophosphamide can be repeated; however, physicians must take into account the maximal tolerable dose: the cumulative dose should not exceed 10 g if preservation of fertility is required. The cumulative dose should not exceed 25 g to limit risk of malignancies.

Details of commonly used treatment regimens are shown in Table MN2.

**Practice Point 3.4.2. Algorithm for management of patients with treatment-resistant membranous nephropathy (Figure MN7).**

Figure MN7. Management of resistant disease<sup>§</sup>



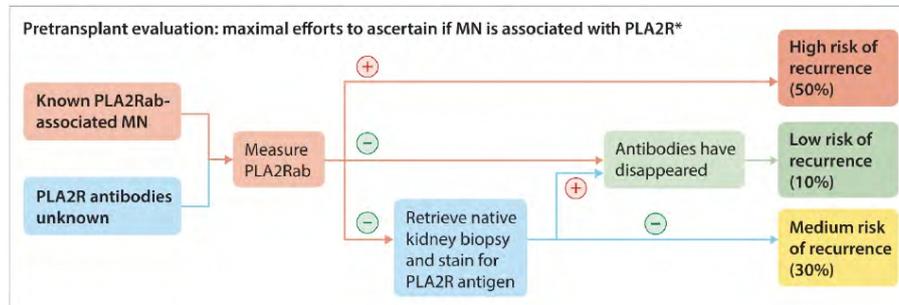
CNI, calcineurin inhibitor; eGFR, estimated glomerular filtration rate

\*Evaluation: In patients with resistant disease, compliance should be checked and efficacy monitored (e.g., B cell response, anti-rituximab antibodies, IgG levels, leukocytopenia during cyclophosphamide, CNI levels). Persistent proteinuria is not sufficient to define resistance. If proteinuria persists, while serum albumin has increased, one should consider secondary FSGS. This would be further supported by the disappearance of PLA2Rab. In patients with persistent proteinuria with normal or near normal serum albumin levels or patients with persistent proteinuria despite loss of PLA2Rab, a kidney biopsy should be considered to document active membranous nephropathy.

<sup>†</sup>Second treatment is dependent on the severity of deterioration of eGFR as indicated. When rituximab is chosen as second treatment, the response of proteinuria and PLA2Rab should be evaluated after three months. Cyclophosphamide treatment should take into account the maximal tolerable dose: the cumulative dose should not exceed 10 g if preservation of fertility is required. The cumulative dose should not exceed 25 g to limit risk of malignancies. Expert centers may still use more, based on weighing risk and benefits.

<sup>‡</sup>Patients who did not respond to rituximab or cyclophosphamide should be consulted with an expert center. These centers may choose experimental therapies (bortezomib, daratumumab, antibody to CD38 antibody, and belimumab) or a higher dose of conventional immunosuppressive therapy.

<sup>§</sup>Details of commonly used treatment regimens are shown in Table MN2.

**Practice Point 3.4.3. Evaluation of a kidney transplant recipient with MN (Figure MN8).***Figure MN8. Evaluation of a kidney transplant recipient with MN***Discuss recurrence rate:**

- Recurrence risk depends on the evaluation of the causative antibodies
- Recurrence risk may be higher after living related donor transplantation, but the benefits of living donor donation outweigh the possible harm of disease recurrence

**Peri- and post-transplant monitoring:**

- Measure proteinuria every month → if proteinuria 1 g/d → biopsy of kidney
- In patients with known PLA2Rab-associated MN: measure PLA2Rab every 1–3 months depending on pretransplant antibody status
  - PLA2Rab increasing → increased likelihood of recurrence, consider early kidney biopsy
  - PLA2Rab decreasing → lower likelihood of recurrence, perform kidney biopsy only if clinically indicated

**Treatment of recurrence:**

- Treat with angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin II-receptor blocker
- Optimize immunosuppressive therapy, therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil aiming at AUC > 50 mg\*hr/L
- Proteinuria <1 g/d → evaluate/monitor at 1–3 month intervals
- Proteinuria >1 g/d → rituximab 1 g at day 1 and day 15

MN, membranous nephropathy; PLA2Rab, antibodies against the M-type phospholipase-A2-receptor

\*Limited data available, but the same algorithm likely applies to THSD7A-associated MN.

# ***BIBLIOGRAPHIE***

1. Ronco P, Plaisier E, Debiec H. Advances in Membranous Nephropathy. *J Clin Med*. 2021;10:607.
2. Cattran DC, Brenchley PE. Membranous nephropathy: Integrating basic science into improved clinical management. *Kidney Int*. 2017;91:566-574,.
3. Zajjari Y, Aatif T, Bahadi A, Hassani K, El Kabbaj D, Benyahia M. Kidney biopsy in the Military Hospital of Morocco: Complications and histopathological findings. *Saudi J Kidney Transpl*. 2015;26(5):1044-1049.
4. Polanco N, Gutiérrez E, Covarsí A, Ariza F, Carreño A, Vigil A. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* Avr. 2010;21(4):697-704.
5. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al. A randomized trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 1989;5;320(1):8-13.
6. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B, Locatelli F, Pasquali S. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int*. 1995;48(5):1600-1604.
7. Fernández-Juárez. The STARMEN trial indicates that alternating treatment with corticosteroids and cyclophosphamide is superior to sequential treatment with tacrolimus and rituximab in primary membranous nephropathy. *Kidney Int*. 2020;S0085:31251-31255.
8. Ponticelli C, Altieri P, Scolari F. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(3):444-450.

9. Glasscock RJ. Secondary membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transpl.* 1992;7:1 64-71.
10. Zeng CH, Chen HM, Wang RS, et al. Etiology and clinical characteristics of membranous nephropathy in Chinese patients. *Am J Kidney Dis.* Published online 2008.
11. Abe S, Amagasaki Y, K K. Idiopathic membranous glomerulonephritis: aspects of geographical differences. *J Clin Pathol.* 1986;1198(52):691-698.
12. Cahen R, Francois B, P T. Aetiology of membranous glomerulonephritis: a prospective study of 82 adult patients. *Nephrol Dial Transpl.* 1989;4:172-180.
13. Honkanen E. Survival in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Clin Nephrol.* 1986;25:122-128.
14. Eladraoui Y. La Glomérulonéphrite extra-membraneuse. Aspects cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutifs : à propos de 30 cas. *Thèse Médecine Fac Médecine Pharm Rabat.* Published online 2015.
15. K.D.I.G.O. KDIGO clinical practice guidelines for glomerulonephritis. Chapter 7: idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2012;Suppl. 2:186-197.
16. Ruggenti P, Mosconi L, Vendramin G, Moriggi M, Remuzzi A, Sangalli F. ACE inhibition improves glomerular size selectivity in patients with idiopathic membranous nephropathy and persistent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Mars.* 2000;35(3):381-391.
17. FA A Jr, HB W, RJ G. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Worcest DVT Study Arch Intern Med.* 1991;151:933-938.

18. Kayali F, Najjar R, Aswad F. Venous thromboembolism in patients hospitalized with nephrotic syndrome. *Am J Med.* 2008;121:226-230.
19. Mahmoodi BK, Kate MK, Waanders F. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: results from a large retrospective cohort study. *Circulation.* 2008;117:224-230.
20. Barbour SJ, Greenwald A, Djurdjev O. Disease-specific risk of venous thromboembolic events is increased in idiopathic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2012;81:190-195.
21. Singhal R, Brimble KS. Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: pathophysiology and clinical management. *Thromb Res.* 2006;118:397-407.
22. Jha V, Ganguli A, Saha TK. A randomized, controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:1899-1904.
23. Becattini C, Agnelli G, Schenone A. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism [published correction appears in *N Engl J Med.* 2012 Oct 18;367(16):1573. *N Engl J Med.* 1967;2012;366(21):1959.
24. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2012;367(21):1979-1987.
25. Lee T, Biddle AK, Lionaki S. Personalized prophylactic anticoagulation decision analysis in patients with membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2014;85(6):1412-1420.

26. Hofstra JM, Wetzels J. *Should Aspirin Be Used for Primary Prevention of Thrombotic Events in Patients with Membranous Nephropathy?* *Kidney Int.* 2016;89:981–983
27. Cattran: D. Management of membranous nephropathy: when and what for treatment. *J Am Soc Nephrol.* 16:1188-1194.
28. McQuarrie EP, Stirling CM, Geddes CC. Idiopathic membranous nephropathy and nephrotic syndrome: outcome in the era of evidence-based therapy. *Nephrol Dial Transpl.* 2012;27(1):235-242.
29. PW B-V, AJ B, JF W. Idiopathic membranous nephropathy: outline and rationale of a treatment strategy. *Am J Kidney Dis.* 2005;46(6):1012-1029.
30. Troyanov SW, Miller JA, Scholey JW, Cattran DC. Idiopathic membranous nephropathy: Definition and relevance of a partial remission. *Kidney Int*66. Published online 1199:1205,2004.
31. Praga M, Borstein B, Andres A, et al. Nephrotic proteinuria without hypoalbuminemia: Clinical characteristics and response to angiotensin-converting enzyme inhibition. *Am J Kidney Dis*17. 330:338,1991.
32. Cattran DC, Delmore T, J R. A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 1989;320:210-215.
33. Shin DH, Lee MJ, Oh HJ, Koo HM, Doh FM, Kim HR. Stepwise treatment using corticosteroids alone and in combination with cyclosporine in korean patients with idiopathic membranous nephropathy. *Yonsei Med J.* 2013;54:973-982.
34. Pei Y, Cattran D, Greenwood C. Predicting chronic renal insufficiency in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1992;42:960-966.

35. Brand JA V, JM H, JF W. Prognostic value of risk score and urinary markers in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:1242-1248.
36. Hofstra JM, Branten AJ, Wirtz JJ, Noordzij TC, Buf-Vereijken PW, Wetzels JF. Early versus late start of immunosuppressive therapy in idiopathic membranous nephropathy: A randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transpl.* 25:129-136, 2010 19666912.
37. Chen Y, Schieppati A, Chen X, et al. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(ue 10).
38. Howman A, Chapman TL, Langdon MM. Immunosuppression for progressive membranous nephropathy: a UK randomised controlled trial. *Lancet.* 2013;381:744-751.
39. Reichert LJ, Huysmans FT, K A. Preserving renal function in patients with membranous nephropathy: daily oral chlorambucil compared with intermittent monthly pulses of cyclophosphamide. *Ann Intern Med.* 1994;121:328-333.
40. Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ. Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;381(1):36-46.
41. Scolari F, Delbarba E, Santoro D. Rituximab or Cyclophosphamide in the Treatment of Membranous Nephropathy: The RI-CYCLO Randomized Trial [published online ahead of print, 2021 Mar 1. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(4):972-982.

42. PW DB-V, JF W. Efficacy of a second course of immunosuppressive therapy in patients with membranous nephropathy and persistent or relapsing disease activity. *Nephrol Dial Transpl.* 2004;19:2036-2043.
43. Suki WN, Trimarchi H, Frommer JP. Relapsing membranous nephropathy. Response to therapy of relapses compared to that of the original disease. *Am J Nephrol.* 1999;19:474-479.
44. Faurschou M, Sorensen IJ, L M. Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J Rheumatol.* 2008;35:100-105.
45. Segarra A, Praga M, N R. Successful treatment of membranous glomerulonephritis with rituximab in calcineurin inhibitor-dependent patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:1083-1088.
46. M. W, A H. Treatment of Idiopathic Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:1617-1630.
47. Ronco P, Debiec H. Pathogenesis of membranous nephropathy : recent advances and future challenges. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8:203-213.
48. Du Y, Li J, He F. *The Diagnosis Accuracy of PLA2R-AB in the Diagnosis of Idiopathic Membranous Nephropathy: A Meta-Analysis.*
49. Miot C, Poli C, Beauvillain C, Jeannin P, Renier G. Apport de l'immunologie à la prise en charge diagnostique et thérapeutique des glomérulonéphrites extramembraneuses. *Rev Francoph Lab Elsevier.* Published online 2017:02912629.
50. Svobodova B, Honsova E, Ronco P. Kidney biopsy is a sensitive tool for retrospective diagnosis of PLA2R-related membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transpl.* 2013;28(7):1839-1844.

51. Kao L, Lam V, Waldman M. Identification of the immunodominant epitope region in phospholipase A2 receptor-mediating autoantibody binding in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. Published online 2015.
52. Fresquet M, Jowitt TA, Gummadova J. Identification of a major epitope recognized by PLA2R autoantibodies in primary membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. Published online 2015.
53. Seitz-Polski B, Dolla G, Payré C. Epitope Spreading of Autoantibody Response to PLA2R Associates with Poor Prognosis in Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2016;May;27(5):1517-1533.
54. AS DV, RJ G, KA N. A Proposal for a Serology-Based Approach to Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2017;Feb;28(2):421-430.