

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Glomérulonéphrite Extra-Membraneuse

Argumentaire

**Centre de Référence Maladies Rares du Syndrome Néphrotique
Idiopathique**

Novembre 2022

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence Syndrome Néphrotique Idiopathique. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS Glomérulonéphrite Extra-Membraneuse.
Le PNDS est téléchargeable sur le site de la Filière ORKiD
www.filiereorkid.com

Sommaire

Liste des abréviations	4
Préambule	6
Argumentaire et références bibliographiques.....	7
Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles.....	44
Annexe 2. Liste des participants	45
Références bibliographiques.....	47

Liste des abréviations

ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMSN	Association des Malades atteints de Syndrome Néphrotique
AOD	Anticoagulants Oraux Directs
ARA2	<i>Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine 2</i>
AVK	<i>Anti-Vitamine K</i>
CNTN1	<i>Contactin 1</i>
CPK	Créatine Phospho-Kinase
CRMR	Centre de Référence Maladies Rares
DBP	<i>vitamin D binding protein</i>
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
ETP	Éducation Thérapeutique du Patient
EXT	Exostosine
FAT1	<i>Protocadherin FAT1</i>
GEM	Glomérulonéphrite Extra-Membraneuse
HTRA1	<i>High Temperature Recombinant Protein A1</i>
IEC	<i>Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion</i>
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IgG, A, M	Immunoglobuline G, A, M
iSGLT2	Inhibiteurs du Co-transporteur 2 du Sodium/Glucose
NCAM1	<i>Neural Cell Adhesion Molecule 1</i>
NELL1	<i>Neural Epidermal Growth Factor-like 1 Protein</i>
NFS	Numération Formule Sanguine

PNDS Glomérulonéphrite Extra-Membraneuse

NTNG1	<i>Netrin G1</i>
PCDH7	<i>Protocadherin-7</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PHRC	Programme Hospitalier de Recherche Clinique
PIDC	Polyneuropathie Inflammatoire Démyélinisante Chronique
PLA2R1	Récepteur de la Phospholipase A2 de type 1
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PSA	<i>Prostatic Specific Antigen</i>
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RQTH	Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé
RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation
SEMA3B	Sémaphorine 3B
SNI	Syndrome Néphrotique Idiopathique
TEP-scanner	Tomographie à Émission de Positons
TGFBR3	<i>Transforming Growth Factor Beta Receptor 3</i>
THSD7A	Thrombospondine de Type 1 Contenant le Domaine 7A
TPT	Temps Partiel Thérapeutique
VHB	Virus de l'Hépatite B
VHC	Virus de l'Hépatite C
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

Préambule

Le PNDS sur la Glomérulonéphrite Extra-Membraneuse a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Argumentaire et références bibliographiques

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
KDIGO Guidelines glomerulonephritis, 2021, {27}, international	Recommandations de prise en charge, diagnostique et thérapeutique des glomérulopathies	OUI	OUI Revue publique d'une première version finale durant 1 an avec possibilité de commentaires tout venant	NON	Essais randomisés contrôlés privilégiés (63 dans la glomérulonéphrite extra-membraneuse primitive)	<p>Une biopsie n'est pas nécessaire pour confirmation diagnostique de la GEM en cas de syndrome néphrotique et d'anticorps anti-PLA2R sériques positifs.</p> <p>Une cause secondaire doit être recherchée chez tous les patients, quelle que soit la présence ou non d'anticorps anti-PLA2R ou anti-THSD7A</p> <p>Pour évaluer le risque de progression vers l'insuffisance rénale, utiliser des critères cliniques biologiques : DFG au diagnostic et évolution protéinurie, albumine sérique, titres des anticorps anti-PLA2R, alpha1-microglobuline urinaire, IgG urinaires, Beta2-microglobuline urinaire, index de sélectivité de la protéinurie, complications menaçant le</p>

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
						<p>pronostic vital.</p> <p>Pour tous les patients : traitement symptomatique optimal. Les immunosuppresseurs doivent être réservés au patient à risque de progression vers l'insuffisance rénale</p> <p>L'immunosuppression n'est pas recommandée pour les patients ayant une protéinurie < 3,5 g/jour, albumine > 30 g/L et DFG > 60 mL/min</p> <p>L'immunosuppression n'est pas requise pour les patients néphrotiques avec DFG normal sauf en cas de présence d'au moins 1 facteur de risque de progression ou complication grave du syndrome néphrotique</p> <p>Pour les patients avec GEM primitive et au moins un facteur de progression, il est recommandé d'utiliser le RITUXIMAB ou l'association CYCLOPHOSPHAMIDE et corticoïdes pour 6 mois ou les</p>

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
						<p>anticalcineurines pour au moins 6 mois. Le choix du traitement est basé sur l'estimation du risque (grade 1B).</p> <p>Le suivi des anticorps anti-PLA2R sériques à 6 mois du début du traitement est utile pour évaluer la réponse au traitement et peut être utilisé pour ajuster le traitement.</p> <p>L'anticoagulation prophylactique est basée sur l'estimation du risque thromboembolique et du risque hémorragique</p>

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Glasscock, 2003, USA {12}	Description de la présentation clinique, méthodes diagnostiques,	Non	Non	Non	Non	Première cause de syndrome néphrotique idiopathique de l'adulte. Environ 75% de formes primitives, 25% de formes

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
	caractères histologiques et histoire naturelle de la GEM hors traitement					secondaire à une maladie sous-jacente. Sex ratio 2 pour 1. Syndrome néphrotique dans 80% des cas. Début progressif, début rapide oriente vers une cause secondaire. Hématurie microscopique dans 30% des cas. Entre 3,5 et 10g / 24h de protéinurie. Risque thromboembolique notamment si albumine < 25 g/L, thrombose fréquente veines rénales. Anticoagulation par AVK indiqué en théorie si albumine <25g/L. Dyslipidémie fréquente avec élévation LDL et triglycérides. Formes primitives : ensemble du bilan immunologique normal et sérologies vitales négatives. Biopsie nécessaire pour le diagnostic. Si histologie de GEM : bilan pour écarter une forme secondaire, notamment une néoplasie chez l'adulte. Examen histologique : pas de prolifération cellulaire, aspect spiculé et rigide du versant externe de la membrane basale. Aspect très épaissi de la membrane aux stades évolués. Possible fibrose tubulo-interstitielle. Vaisseaux

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						généralement normaux. En immunofluorescence : dépôts d'IgG et de C3 sur tous les glomérules. Si autres Ig ou C1q oriente vers une forme lupique. Évolution possible : en l'absence de traitement possibilité de rémission spontanée durable, persistance d'une protéinurie à fonction rénale stable, rémission partielle avec détérioration lente de la fonction, persistance syndrome néphrotique avec détérioration lente ou plus rapide de la fonction rénale. Débit de protéinurie facteur pronostic le plus important. Survie rénale à 5 ans entre 80- et 85%, 50-60% à 10 ans dans les formes primitives. 6 à 23 % selon les séries sont dialysés à 10 ans. Le traitement immunosuppresseur et sa réponse favorisent une meilleure survie rénale
Hofstra, 2010, {17}, Pays bas	Rassembler les preuves d'efficacité des agents alkylants dans la GEM primitive notamment sur la survie rénale	Non	Non	Non	Non adapté	Jusqu'en 2007, efficacité prouvée des agents alkylants uniquement par un essai randomisé italien utilisant chlorambucil, prednisolone et methyprednisolone en alternance (ponticelli). Confirmé

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						<p>par autre essai de Jha et al, randomisé contrôlé. Schéma similaire mais avec cyclophosphamide. Augmentation du taux de rémission et de la survie rénale. Essais incluant des patients à fonction rénale normale, à faible risque de mauvaise évolution. Estimation d'environ 35% de patients traités « inutilement » par immunosuppresseurs (taux de rémission chez les patients contrôles)</p> <p>2 cohortes rétrospectives comprenant des patients avec insuffisance rénales montrent un intérêt du traitement par agents alkylants pour la survie rénale. Dans une autre étude de Buñ, démonstration qu'une stratégie restrictive sur le traitement immunosuppresseur est efficace en réservant le traitement aux patients au plus mauvais pronostic (22/60 ont eu une rémission spontanée, survie rénale à 7 ans 88% et survie à 100%). Le traitement par chlorambucil semble moins efficace et plus toxique que le cyclophosphamide. Évidence</p>

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						<p>grade A pour les agents alkylants dans l'efficacité sur la GEM. A réserver aux patients les plus à risque.</p> <p>Données de toxicité : chlorambucil plus toxique que le cyclophosphamide. Effets secondaires fréquents : cytopénies, effets gastro-intestinaux et cystite hémorragique. Entre 30 et 50 % d'effets secondaires dans les RCT. Plus d'infections notamment. Risque d'infertilité important en fonction de la dose cumulée et du temps d'exposition.</p> <p>Autre risque majeur : risque de cancer induit, certaines études montrent un risque multiplié par 2 avec notamment, cancer cutanée, vessie et leucémie. Rôle important de la dose cumulée, au vu de la littérature privilégier une dose cumulée < 20 g notamment pour le sur-risque de cancer. Évaluation de nouveaux immunosuppresseurs indispensables, dans ces futurs essais les agents alkylants devraient être utilisés comme comparateurs au vu de leur efficacité démontrée dans la</p>

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						GEM primitive.
Ronco, 2021, {26}, international	Résumé de l'ensemble des connaissances épidémiologiques, cliniques, physiopathologiques, diagnostiques et thérapeutiques concernant la GEM	Non	Non	Non adapté	Non adapté	<p>Épidémiologie : incidence 10-12/million/an en Amérique du nord 2-17 /million/an en Europe. Age médian de diagnostic 50-60 ans. Environ 30% des syndromes néphrotiques de l'adulte. Lien probable avec pollution aux particules fines. Rémission spontanée 20-30% et survie rénale à 10 ans 60-80%. Risque majoré de thrombose et d'évènement cardiovasculaire</p> <p>Génétique : forte association avec les molécules HLA classe 2 : HLA-DR3 et HLA-DQA1 dans les populations caucasiennes</p> <p>Physiopathologie : anti-PLA2R identifiés chez 80% des patients. <i>Epitope spreading</i> possible, conditionne le pronostic. Sous classe dominante IgG4. Anticorps anti-THSD7A chez 2-3% des patients. Association avec tumeurs surexprimant THSD7A. Nouveaux antigènes : EXT1/EXT2, NELL1, SEMA3B,</p>

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						<p>PCHD7, HTRA1 et NCAM1 découverts entre 2019 et 202. EXT1/2 associé avec les maladies auto-immunes, aspect <i>full-house</i> pour l'immuno-fluorescence. Pas d'anticorps circulant retrouvé. NELL1 : le plus fréquent après PLA2R. SEM3b retrouvé chez les enfants et jeunes adultes PCDH7 : associé à un âge élevé et antécédent de cancer dans 20% des cas. HTRA1 patients âgés également sans autre pathologie. Rôle exact de ces nouveaux antigènes encore inconnu et demande des études plus poussées.</p> <p>Diagnostic : syndrome néphrotique 2/3 des patients, protéinurie < 3,5 g/jour chez 1/3 patients. HTA < 20%. 8% d'évènements thrombo-emboliques</p> <p>Histologie : absence de prolifération, spike extra-membraneux. IF IgG, C3 et chaînes légères kappa et lambda. Présence de cellules inflammatoire glomérulaires évoquent une cause secondaire. (néoplasie).</p>

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						<p>Prédominance d'IgG4 en faveur d'une forme primitive. Positivité des PLA2R sur la biopsie possible en cas de PLA2R circulants négatifs (trapping des anticorps ou rémission immunologique spontanée). Biopsie non recommandée si DFG > 30 mL/min et anti-PLA2R sériques positifs. (proposé dans les KDIGO 2021). Recherche d'une cause secondaire recommandée même en cas de positivité des anti-PLA2R ou THSD7A*</p> <p>Traitement : traitement symptomatique par bloqueurs du SRAA, PA cible 125-130/75-80 mmHg. Statines si dyslipidémie. Prévention thromboembolique par warfarine. Anticoagulants oraux directs non recommandés.</p> <p>Schémas thérapeutiques : cyclophosphamide et corticoïdes, anticalcineurines et anti-CD20</p> <p>Évaluation du risque pour proposition d'un traitement immunosuppresseur en utilisant</p>

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						des marqueurs biologiques validés (créatinine, évolution DFG, protéinurie, beta2-microglobuline et alpha1-macroglobuline urinaire, IgG urinaires). Traitement individualisé en fonction du niveau de risque. Monitoring du traitement immunosuppresseur : rémission complète/partielle attendue dans les 6-18 mois. Surveillance trimestrielle des anti-PLA2R. Récidive après transplantation 50-60% histologique et 30-40% clinique. Rechute associée au taux circulant d'anti-PLA2-R. Rituximab en premier lieu pour traitement des récurrences, 80% de réponse
Sethi, 2021, {33}, USA	Revue des « nouveaux antigènes » découverts dans la GEM à l'aide de la microdissection associée à la spectrométrie de masse	Non	Non	Non adaptée	Non adapté	EXT1/2 : âge moyen 35 ans (+/- 13,4), prédominance féminine, associé à la présence d'une maladie auto-immune (lupus, gougerot). 30% des GEM lupiques positives pour EXT1/2. IF full-house typique. IgG1 prédominant. Positivité marquage sur la membrane basale glomérulaire seulement. Pas d'anticorps circulants retrouvés.

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						<p>NELL1 : âge moyen 63,1 (+/- 10,4 ans), sex-ratio 1/1. Association avec tumeurs. IgG1 prédominantes. Distribution segmentaire des dépôts chez certains patients. Anticorps circulants retrouvés chez certains patients.</p> <p>SEMA3B : population pédiatrique majoritaire (73% des cas) 50% avant 2 ans. IF standard, mais en pédiatrie dépôts tubulaires également chez les moins de 2 ans. Anticorps circulants retrouvés</p> <p>PCDH7 : 61 ans d'âge moyen, prédominance masculine, pas d'association avec autre pathologie retrouvée. Dépôts de faible intensité en IF. Rémission spontanées fréquentes</p>

* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Dahan, 2017, {5}, France	Évaluer la réponse à long terme d'un groupe de patients porteurs d'une GEM sévère au Rituximab. A partir de l'essai randomisé contrôlé GEMRITUX	Randomisé, contrôlé, en ouvert Contre traitement symptomatique (GEM RITUX) Étude observationnelle d'extension de suivi d'un essai randomisé contrôlé	80 patients screenés, 3 retraits de consentement. Critères inclusion GEM primitive prouvée histologiquement protéinurie > 3,5 g/g et albumine < 30 g/L malgré 6 mois de traitement symptomatique. DFG > 45 mL/min. 77 randomisés 39 dans le bras Rituximab + traitement symptomatique et 39 dans le bras traitement symptomatique	Rituximab 375 mg/m ² à J1 et J8 + traitement symptomatique contre traitement symptomatique seul (GEMRITUX) Suivi des patients observationnels	Principal : Obtention d'une rémission partielle ou complète Secondaire : Protéinurie, créatinine, anti-PLA2-R sériques, albumine	Essai GEMRITUX négatif sur le critère de jugement principal à 6 mois Seules différences significatives : albumine plus élevée dans le groupe RITUXIMAB et anti PLA2R plus bas Analyse post-hoc : réduction de protéinurie de 50% et majoration de l'albumine de 30% en faveur du RITUXIMAB (OR, 0.22; 95% CI, 0.07 to 0.70; P<0.01) à 6 mois Sur la période observationnelle : suivi médian de 17 mois. Survenue d'une rémission sans autre traitement : 24/37 (64.9%) dans le groupe RITUXIMAB et 13/38 (34.2%) dans le groupe traitement symptomatique (OR, 3.5; 95% CI, 1.7 to 9.2; P,0<01). Délai médian de rémission 7 mois dans les deux groupes. Protéinurie plus faible dans le groupe

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>RITUXIMAB. Pas de différence sur la fonction rénale. Effets indésirables comparables entre les 2 groupes</p> <p>Réponse retardée au RITUXIMAB, délai médian de 7 mois. Bonne tolérance du traitement. Marqueurs précoces de réponse au traitement : augmentation de l'albuminémie et diminution des PLA2-R sériques</p>
Fervenza, 2019, {11}, USA	Tester la non-infériorité du RITUXIMAB contre la ciclosporine dans l'induction de la rémission de la GEM primitive	Essai randomisé contrôlé, en ouvert, de non-infériorité multicentrique	Patients GEM primitive prouvée histologiquement de 18 à 80 ans. Protéinurie > 5g/g et réduction < 50% de la protéinurie après 3 mois de bloqueurs du SRAA avant randomisation. DFG > 40 mL/min	<p>Groupe RITUXIMAB : 1000 mg IV à J1 et J15. Si protéinurie diminuée de 25% mais rémission complète non atteinte à 6 mois : ré-injection de 1000 mg J1-J15</p> <p>Groupe ciclosporine : 3,5 mg/kg pour un taux résiduel entre 125 et 175 ng/mL. Si rémission complète à M6, ciclosporine sevrée en 2 mois. Si protéinurie non diminuée de 25% au moins : échec de traitement et arrêt. Si</p>	<p>Principal : composite rémission complète ou partielle à 24 mois</p> <p>Secondaires : rémission complète ou partielle à 6,12, 18 mois, IRC terminale et effets indésirables</p>	<p>130 patients randomisés, 65 / groupe. Age moyen 52 ans, 74% PLA2R positifs, DFG médian 85 mL/min, protéinurie médiane 8,9 g/24h.</p> <p>CJP : 60 % atteint dans le groupe Rituximab contre 20% dans le groupe ciclosporine (40% IC 25-55). Non infériorité en ITT et per-protocole < 0,001. Test pour supériorité en ITT < 0,001. Rituximab semble plus efficace chez les femmes mais l'interaction disparaît après ajustement</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
				diminution > 25% poursuite pour 6 mois supplémentaires puis décroissance sur 2 mois		sur le niveau des PLA2-R circulants. Echec de traitement pour 40% dans le groupe rituximab contre 80% dans le groupe ciclosporine. Non infériorité pour l'induction de la rémission à 12 mois et supériorité du RITUXIMAB pour le maintien de la rémission à 24 mois
Seitz-Polski, {30}, 2019, France	Comparaison de deux schémas d'administration de RITUXIMAB dans le traitement de la GEM primitive PLA2R positive	Etude de cohorte prospective comparant une cohorte niçoise à la cohorte de GEMRITUX	Patients PLA2R positifs de la cohorte GEMRITUX (27) et patient niçois dont critères d'inclusion : GEM primitive histologiquement prouvée, PLA2-R positifs sériques, protéinurie > 3,5 g/g persistante, détérioration de la fonction rénale, complications du syndrome néphrotique (28 patients)	Cohorte GEMRITUX : 2 injections de RITUXIMAB à 375 mg/m ² à J0 et J8 Cohorte niçoise : 2 injections de RITUXIMAB à 1 gramme à J1 et J15	Principal : rémission clinique à 6 mois Secondaires : facteurs associés à la rémission à M6	Cohorte NICE : 18 patients en rémission complète ou partielle à M6 (64%) contre 8/27 dans la cohorte GEMRITUX (p=0,02). Rémissions complètes à M6 uniquement dans la cohorte NICE (5 patients). Temps médian avant rémission 3 mois [IQ 3-9] dans la cohorte NICE contre 9 mois [IQ 6-12] dans la cohorte GEMRITUX (p=0,01) Facteurs associés à la rémission : moindre <i>epitope spreading</i> (13/26 (50%) versus 22/29 (76%); P=0.05.) Taux résiduel de RITUXIMAB à 3 mois (2.2

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>mg/ml [IQR, 0.0–10.9] versus 0.0 mg/ml [IQR, 0.0–0.0]; P,0.001)</p> <p>Rechutes : sur 41 patients en complète ou partielle rémission 8 rechutes avec un délai médian de 12 mois [IQR, 7–17]. Facteurs associés à la rechute : <i>epitope spreading</i> et déplétion incomplète des anti-PLA2R à 6 mois respectivement (8/8 (100%) versus 16/33 (48%); P=0.01 et 4/8 (50%) versus 5/33 (9%); P=0.05</p>
Hofstra, 2010, {17}, Pays-bas	Évaluer la prévalence des anticorps anti-PLA2R dans une cohorte européenne de GEM primitive et de rechercher une corrélation entre anti-PLA2R et activité de la maladie	Étude de cohorte prospective multicentrique	Patients avec diagnostic récent histologiquement prouvé de GEM et considérée primitive en l'absence d'arguments pour une cause secondaire. Patients classés : en catégories selon évolution dans temps: syndrome néphrotique,	Échantillons sanguins et urinaires au cours du temps et de l'évolution de la maladie Patients classés : en catégories selon évolution dans temps: syndrome néphrotique, rémission spontanée ou induite, rechute		<p>14/18 patients inclus positifs pour le PLA2R (77,8%)</p> <p>Taux de PLA2R au diagnostic corrélé positivement avec la protéinurie ($r = 0.73$, $P < 0.01$) et négativement avec le DFG ($r = -0.53$, $P < 0.049$)</p> <p>12/14 patients ont eu un échantillon en rémission partielle ou complète, pour 7 d'entre eux également un</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						échantillon en rechute. Les anticorps anti-PLA2R sont élevés au diagnostic, diminuent significativement à la rémission et remontent en cas de rechute (p<0,01)
Seitz-Polski, France, {31}, 2016	Étude des domaines de réactivité épitopiques des anticorps anti-PLA2R dans une cohorte de patients GEM primitive PLA2R positifs et corrélation des profils d'épitopes avec l'activité de la maladie	Étude de cohorte rétrospective multicentrique	Patients GEM PLA2R positifs	Identification in vitro des domaines de réactivité épitopiques des anti-PLA2R dans une cohorte de 50 patients Mise au point d'un ELISA spécifique pour les épitopes identifiés, puis stratification d'une cohorte de 69 patients pour les domaines d'immunisation des antiPLA2-R e	Non adapté	Identification de 3 domaines distincts de réactivité sur la protéine PLA2R : CysR, CTLD1 et CTLD7. Identification du profil épitopique dans une cohorte de 69 patients PLA2-R positifs : 68/69 immunisés contre CysR, 42 contre CTLD1 et 32 contre CTLD7 33 patients classé dans le groupe CysR (1 seul anticorps), 14 patients groupe CysRC1 (14 avec 2 anticorps, 1 ayant seulement CLTD1), 28 patients classés dans le CysRC1C7 ayant 3 anticorps (4 avaient seulement CysR et CTLD7). Les patients du groupe CysRC1C7 étaient

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>significativement plus âgés (61±15) que ceux du groupe CysR (48±12) p : 0,008, plus protéinuriques 5.0 g/g (0.3–24.0) versus 3.0 g/g (0.3–5.1) p : 0,02, moindres en rémission spontanée 4/32 (12%) contre 10/23 (43%) p : 0,03 et plus souvent dialysés dans le suivi 10/32 (31%) contre 0/23 (0%)</p> <p>Aux dernières nouvelles 31 des 69 patients avaient un mauvais pronostic rénal (protéinurie > 4g/g ou DFG < 45mL/min). Le taux élevé de PLA2R OR 0,182 (0,039-0,856) et <i>l'epitope spreading</i> au delà du groupe CysR OR 0,122 (0,022-0,677) étaient significativement associés à une moindre probabilité de rémission en modèle multivarié</p>
Cremoni, France, {4}, 2020	Identifier le profil de réponse immunologique lymphocytaire T le plus impliqué dans la GEM primitive et	Etude de cohorte prospective monocentrique	Patients GEM primitive prouvée histologiquement, au diagnostic ou en rechute, protéinurie > 1g/g, n'ayant pas	Analyse du profil cytokinique à partir du surnageant de globules blancs des patients avant et après stimulation lymphocytaire	Taux de cytokines dans le surnageant de lymphocytes de patients GEM ou volontaires sains	59 patients recrutés dont 26 avec une protéinurie > 3,5 g/g Avant stimulation, taux très faibles de toutes les cytokines dans le sérum.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	le confronter aux données environnementales collectées		reçu d'immunosuppression dans les 6 mois précédents Volontaires sains	aspécifique	stimulés par des activateurs T ou de l'immunité innée	Après stimulation anti-CD3 (lymphocytaire T) ou TLR7/8 ligand pour cellules de l'immunité innée : profil de réponse orienté Th2 et Th17 chez les patients GEM avec un déficit de la voie Th1 Stimulation lymphocytaire in vitro par anti-CD3 et TLR7/8 ligands de lymphocytes issus de 59 patients GEM (dont 71% PLA2R positifs) et 28 volontaires sains. Dosage des cytokines dans le surnageant après stimulation. Les cytokines Th17 et Th2 IL-17A et IL-4 étaient plus élevées chez les patients GEM (IL-17A: 62 pg/ml [IQR, 16–160] versus 31 pg/ml [IQR, 13–51], P=0.035; IL-4: 12 pg/ml [IQR, 0–33] versus 0 pg/ml [IQR, 0–0], P=0.0003. Les cytokines associées aux Treg étaient moins élevées chez les patients GEM que chez les contrôles s (IFN-g: 5320 pg/ml [IQR, 501–14325] versus 18037 pg/ml [IQR, 4889– 31329],

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>P=0.0005; IL-12p70: 23 pg/ml [IQR, 5–48] versus 83 pg/ml [IQR, 24–189], Définition d'un seuil avec courbe ROC pour distinguer les patients sur l'activité IL-17A (58pg/mL). 31 patients GEM étaient classés en valeur élevée de IL17-A. 41 patients vivent dans les zones urbaines et 18 en ruralité. Les patients IL-17a élevés étaient exposés à des seuils plus élevés de pollution (PM 2.5) 51 µg/m³ [IQR, 46–51] versus 31 µg/m³ [IQR, 21- 36], (P=0.002).</p> <p>Les patients IL-17A élevés avaient significativement plus de complications thromboemboliques et un taux de rechute plus élevé.</p> <p>Chez les patients en rémission après RITUXIMAB les taux d'IL-10 et IL 12-70 augmentent. Pas de différence sur les taux d'IL-17A, probablement pas d'effet du RITUXIMAB sur le profil</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						Th17
Scolari, 2021, {29}, Italie	Comparaison de deux schémas de traitements dans la GEM primitive : RITUXIMAB contre traitement séquentiel corticoïdes-cyclophosphamide	Essai randomisé contrôlé en ouvert multicentrique de non infériorité	Patients GEM primitive avec protéinurie > 3,5 g/g, histologiquement prouvée dans les 2 ans précédent l'inclusion. DFG > 30 mL/min	Groupe RITUXIMAB : RITUXIMAB 1 gramme J1 J15 Groupe CYCLOPHOSPHAMIDE : régime alternance cyclophosphamide et prednisolone selon protocole « ponticelli », dose cumulée de cyclophosphamide 180 mg/kg maximum	Primaire : rémission complète de la protéinurie à 12 mois Secondaires : rémission partielle ou complète à 24 mois et effets indésirables	Critère jugement principal : 74 patients inclus (37 par bras). Rémission complète à 1 an 6/37 dans le groupe RITUXIMAB (16%) contre 12/37 dans le groupe CYCLO (32%) odds ratio [OR], 0.40; 95% CI, 0.13 to 1.23;) En intention de traiter, rémission partielle ou complète 23/37 participants (62%) du groupe RITUXIMAB contre 27/37 (73%) du groupe CYCLO (OR, 0.61; 95% CI, 0.23 to 1.63) à 12 mois. A 24 mois 42% dans le groupe RITUXIMAB contre 35% dans le groupe CYCLO 1.33 (0.46 to 3.89) Effets indésirables : 32 patients répartis entre les 2 groupes, effets indésirables graves 19% dans le groupe

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						RITUXIMAB contre 14 % dans le groupe CYCLO. 2 cancers dans le groupe RITUXIMAB et 1 dans le groupe CYCLO. Pas de démonstration d'une supériorité ou de moins d'effets indésirables du RITUXIMAB par rapport au régime alternant corticoïde et CYCLOPHOSPHAMIDE
Brand, 2017, {37}, Pays-bas, Italie	Comparaison du traitement par rituximab et schéma alterné cyclophosphamide-stéroïdes dans la GEM primitive avec un suivi à long terme Hypothèse : le rituximab est aussi efficace avec moins d'effets indésirables	Étude de cohorte rétrospective observationnelle multicentrique	Cohortes de patients issues d'études précédentes (Italie et Pays-Bas) Tous les patients italiens avaient reçu du Rituximab et ont été inclus dans cette étude. 21 patients des Pays-Bas, traités par autre chose que du cyclophosphamide n'ont pas été inclus. Patients italiens : Rituximab si protéinurie > 3,5 g/g après 6 mois de traitement symptomatique. Patients néerlandais cyclophosphamide pour 46 ayant eu une	Non adapté	Non adapté	100 patients dans le groupe rituximab et 103 dans le groupe cyclophosphamide. Suivi médian de 40 mois (18-60), survenue d'un effet indésirable de 35.5% [95% CI], 24.3% à 49.7%) dans le groupe rituximab contre 69.0% (95% CI, 59.1% à 78.3%) dans le groupe cyclophosphamide (P < 0.001). Pour les effet indésirables graves mortels ou non 16.4%; (95% CI, 8.4% à 30.4%) versus 30.2%; (95% CI, 21.1% to 41.9%) <,0.01 respectivement Risques relatifs ajustés (IC95 %) entre les groupes rituximab et

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
			augmentation de créatinine > 135 µmol/L après biopsie, 26 pour une augmentation de créatinine > 50% et 31 pour un syndrome néphrotique persistant sévère			<p>cyclophosphamide : 0,27 (0,16 à 0,44) pour tout premier événement indésirable, 0,32 (0,15 à 0,68) pour les événements indésirables graves et 0,23 (0,13 à 0,41) pour les événements indésirables non graves</p> <p>Pas de différence entre les 2 groupe sur un critère composite (doublement de créatinine, IRCT, dialyse ou décès toute cause) : 17.9% dans le groupe rituximab (95% CI, 10.0% à 30.8%) et 21.8% dans le groupe cyclophosphamide (95% CI, 13.7%à 33.4%) (P=0.52).</p> <p>Concernant l'efficacité : 64 patients du groupe rituximab et 89 patients du groupe cyclophosphamide sont entrés en rémission partielle ou complète (70.6%; 95% CI, 60.1% à 80.4% contre 94.8%; 95% CI, 88.4% to 98.3% respectivement) p = 0,01. Pas de différence sur les rémissions complètes entre les 2 groupes HR 0,88 (IC95% 0,5-1,54). Pas de</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						différence sur la survie rénale HR 0,94 (IC 0,42-2,09) Profil de sécurité meilleur du RITUXIMAB par rapport au schéma séquentiel, pas de différence d'efficacité sur un critère composite suggérant une place du RITUXIMAB en premier ligne du traitement
Teisseyre, 2021, {35}, France	Évaluer la valeur prédictive du taux résiduel de RITUXIMAB à 3 mois de l'injection chez des patients GEM primitive sur la rémission clinique à 6 mois et 12 mois. Établir des facteurs prédictifs de RITUXIMAB indétectable à 3 mois	Étude rétrospective de cohorte monocentrique	Patients GEM primitive prouvée histologiquement traités par RITUXIMAB 1 gramme J1-J15 ayant un échantillon de sérum disponible à M3. Sans autre traitement immunosuppresseur	Dosage du RITUXIMAB résiduel dans les échantillons de sérum à M3	Taux de rémission clinique à M6 / M12	68 patients inclus. Rituximab indétectable à 3 mois chez 38 patients, 30 avaient un taux circulant > 2 µg/mL. A l'inclusion les patients ayant un taux de rituximab indétectable avaient significativement une albumine plus basse et un titre de PLA2R plus élevé. A 3 mois dans le groupe indétectable : protéinurie plus élevée, CD19 plus élevés, albuminémie plus basse et titre d'anti-PLA2R plus élevé significativement. A 6 mois, mêmes différences retrouvées. Taux de rémission à 6 mois 80% dans le groupe détectable contre 32 %

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>dans le groupe indétectable (p<0,0001) et à 12 mois 42% contre 83% respectivement (p = 0,001). En analyse multivariée, une protéinurie élevée au diagnostic et un taux de rituximab indétectable à 3 mois étaient des facteurs de risque indépendants d'échec de traitement à M12. Albumine sérique au diagnostic, seul facteur significativement associé à un taux de rituximab indétectable à 3 mois, patients dont albuminémie < au seuil de 22,5 g/L avaient 8,6 fois plus de risque d'avoir un taux de rituximab indétectable.</p> <p>Le monitoring du taux de rituximab à M3 permet de détecter les patients à risque d'échec thérapeutique</p>
Boyer-Suavet, 2019, {2}, France	Analyser la biodisponibilité du rituximab chez des patients traités pour une GEM primitive	Étude de cohorte rétrospective monocentrique	Patient GEM primitive traités par 1 gramme J1-J15 de rituximab	Dosage du Rituximab plasmatique au cours du suivi	Non adapté	43 patients inclus, suivi médian de 39 mois. 81% PLA2R positifs. Les taux de rituximab étaient élevés à M1, toujours détectables à 3 mois et indétectables à 6 mois. Taux résiduels à M3 significativement moins

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						élevés chez les patients GEM que dans un groupe comparatifs traités avec le même schéma pour une myasthénie 2.27 µg/mL (0.19–7.5) versus 12.7 µg/mL (7.45–27.84); P < 0.0001. Taux résiduel à 3 mois corrélé négativement avec le taux de PLA2R circulants. Les taux bas de rituximab à 3 mois étaient associés avec une moindre déplétion B et un taux plus élevé d'anti-PLA2-R. 60% de patients en rémission après ce traitement. Le taux de rituximab > 1µg/mL à 3 mois est significativement associé à une meilleur déplétion lymphocytaire B
Boyer-Suavet, 2020, {3}, France	Monitorer l'apparition d'anticorps anti-rituximab dans une cohorte de patients traités pour une GEM primitive et rechercher une corrélation entre la présence d'anticorps et les rechutes ou la résistance au	Étude prospective de cohorte monocentrique	GEM primitive prouvée histologiquement, protéinurie > 3,5 g/g après traitement symptomatique 6 mois, ou dégradation de fonction rénale ou complications du syndrome néphrotique. Suivi de 1 an minimum.	2 injections de 1 gramme de RITUXIMAB à J0-J15 2eme série d'injection en cas de résistance (persistance d'anti-PLA2R chez les patients positifs et/ou activité de la maladie à 1 an) ou en cas de rechute Dosage des anticorps	Taux de réponse au traitement : rémission, rechute. Nécessité d'une 2eme série injection	44 patients GEM primitive traités par rituximab inclus, suivi médian de 30 mois. 80 d'anticorps anti-PLA2R+. Rémission partielle ou complète obtenue chez 35/44 (79%), 9 patients résistants. Taux résiduel de rituximab à 3 mois inversement corrélé à la protéinurie à M6 (r = -0.70; p < 0.0001). 8 rechutes après rémissions soit, au

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	traitement			anti-rituximab		<p>total 19 patients nécessitant une nouvelle série d'injection.</p> <p>Détection anticorps anti-rituximab chez 10 patients (23%) à 6 mois et ont persisté chez 9 (20%). Les patients avec anticorps ont montré une reconstitution lymphocytaire plus rapide et une protéinurie plus élevée à M12/ Pas de différence sur le taux de rémission entre patients immunisés et non immunisés (80 % vs 79%) mais les rechutes étaient associées aux anticorps [5/10 (50%) vs. 3/34 (9%) p = 0.009]</p> <p>Étude in vitro : chez 8 patients / 10 les anticorps anti-rituximab sont neutralisants pour l'effet cytotoxique du rituximab via l'activité du complément ou non.</p> <p>Neutralisation des autres anti-CD20 testés (ofatumumab, obinituzumab et ocrelizumab) pour 2 patients, absence de neutralisation pour les 8</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						autres. Alternative intéressante des nouveaux anti-CD20 pour le traitement des patients rechutant ou résistant au rituximab
Teisseyre, 2021, {34}, France	Description d'une série de 8 patients GEM primitive PLA2R positifs résistants au RITUXIMAB (absence de rémission clinique et/ou immunologique après une première série d'injection)	Série de cas rétrospective Étude descriptive	8 patients GEM PLA2-R positifs résistants au RITUXIMAB	Non adapté	Non adapté	4 patients sont considérés résistants car ayant développé des anticorps anti-rituximab et ont répondu à un traitement par obinituzumab ou ofatumumab. 4 autres n'ayant pas développé d'anticorps ont répondu après une nouvelle série d'injection de rituximab. Intérêt de rechercher les anticorps anti-rituximab en cas de non réponse pour guider le traitement de 2eme ligne (réinjection ou autre anti-CD20)
Fernandez-Juarez, 2021, {10}, Espagne	Comparaison de 2 régimes de traitement dans la GEM primitive : schéma séquentiel tacrolimus puis rituximab contre association corticoïde et cyclophosphamide.	Essai randomisé contrôlé en ouvert multicentrique	Patients GEM primitive prouvée histologiquement en rechute ou au diagnostic, DFG > 45 mL/min, protéinurie > 4 g/g sans diminution > 50% durant la période de screening, albumine < 35 g/L.	Bras cortisone-cyclophosphamide : protocole ponticelli (mois 1,3,5 : 3 bolus 1 gramme de methylprednisolone sur 3 jours puis 0,5 mg/kg par jour jusqu'à J30, mois 2,4,6 cyclophosphamide per os 1 à 2 mg/kg par jour)	Principal : rémission complète ou partielle à 2 ans Secondaire : rémission complète et partielle à M6, M12, M18 et	86 patients randomisés, 43 dans chaque bras. 36/43 patients en rémission complète ou partielle dans le groupe cyclophosphamide (83,7%) contre 25/43 dans le groupe rituximab (58,1%) RR 1.44, 95% [CI] 1.08 to 1.92. Avantage pour la rémission

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	Hypothèse de supériorité du schéma tacrolimus-rituximab		Traitement symptomatique pour au moins 3 mois. Exclusion si traitement préalable par rituximab dans les 2 ans précédents ou autre agent immunosuppresseur dans les 6 mois	Bras tacrolimus-rituximab : tacrolimus 0,05 mg/kg pour un taux 5-7 ng/mL pour 6 mois. A M6 une injection de rituximab 1 gramme puis arrêt du tacrolimus sur 3 mois (stop à M9)	M24. Rechutes, réponse immunologique à M3, pourcentage de patients n'ayant pas eu une augmentation de créatinine > 50% et avec une fonction rénale préservée DFG > 45 mL/min et les effets secondaires	complète ou partielle pour le cyclophosphamide à M3 M6 M12 M18 et M24 de façon significative Absence de différence sur l'évolution de la fonction rénale entre les groupes (augmentation de la créatinine > 50% ou proportion de patients avec DFG > 45 mL/min) Diminution du taux d'anti-PLA2R significative dans les 2 groupes. Proportion de rémission immunologique à 3 et 6 mois supérieure dans le groupe cyclophosphamide (77% et 92%) que dans le groupe rituximab (45 % et 70%). Concernant les rechutes 1/36 dans le groupe cyclophosphamide contre 3/25 dans le groupe rituximab. Dans le groupe rituximab, rechute dans les 3 mois suivant l'arrêt du tacrolimus. Effets secondaires : 80/86 patients. 4% d'effets indésirables graves. Effets secondaire globaux et par patient plus élevés dans le groupe cyclophosphamide

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						(p=0,04). Etude négative, le schéma tacrolimus-rituximab évalué n'est pas supérieur au schéma alternant corticoïde et cyclophosphamide
Ramachandran, 2021, {25}, Inde	Évaluation à long terme de patients GEM primitive traités soit par protocole ponticelli soit par l'association anticalcineurines et corticoïdes.	Extension de suivi de deux cohortes issues d'un essai randomisé contrôlé	Patients GEM primitive histologiquement prouvée avec créatinine < 25 mg/L	Dans le cadre de l'essai randomisé : bras tacrolimus : tacrolimus pour un taux résiduel entre 5 et 10 ng/mL pour 12 mois et prednisolone 0,5 mg/kg pour les 6 premiers mois contre un bras « ponticelli »	Non adapté	35 patients inclus dans chaque groupe. A 1 an ou plus tard 30/35 en rémission dans le groupe ponticelli contre 25/35 dans le groupe tacrolimus. Période d'observation de 6 ans par la suite, 16 rechutes dans le groupe tacrolimus contre 9 dans le groupe Ponticelli. A 6 ans 61,7 % des patients du groupe Ponticelli n'ont pas eu de rechute ni de recours à un autre traitement contre seulement 28,1% dans le groupe tacrolimus. Risque relatif de rémission maintenu à 2,19 IC95% 1,23-4,15 en faveur du Ponticelli. A 6 ans 88,2% de rémission dans le groupe Ponticelli contre 53% dans le groupe tacrolimus. Pas de différence observée sur l'évolution de la fonction rénale, le décès ou le

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						recours à l'épuration extra-rénale. Pas de différence significative sur les effets indésirables globaux. Pas de cancers dans le groupe cyclophosphamide malgré un suivi à long terme. Supériorité du schéma ponticelli par rapport aux anticalcineurines pour le maintien de la rémission et la prévention des rechutes de GEM primitive
Waldman, 2016, {39}, USA	Étude pilote évaluant un schéma de traitement par cyclosporine associée au rituximab chez des patients GEM primitive à haut risque	Étude prospective en ouvert non contrôlée multicentrique	Patients GEM primitive prouvée histologiquement, protéinurie > 3,5 g/g après une phase d'observation de 6 mois dont au moins 2 mois de traitement symptomatique, DFG > 40 mL/min. Exclusion si CNI < 6 mois et antécédent de traitement par RITUXIMAB	Ciclosporine 3 mg/kg/jour introduite à J1 avec objectif de taux résiduel entre 125 et 190 ng/mL associé à 2 injections de rituximab à 1 gramme J1 J15. Diminution de la cyclosporine à partir de 6 mois progressive de 50 mg/jour toutes les 3 semaines. 2eme série de rituximab 1 gramme x 2 si : CD19 > 5/mm3 après 6 mois au moins la première injection	Primaires : sécurité du schéma avec l'évaluation des effets indésirables notamment graves et associés au médicament Secondaires : rémission complète ou partielle à M3 M6 M9 M12 M18 M24, délai pour la rémission et rechutes	16 patients enrôlés dans l'étude, 13 patients exploitables avec un suivi à 2 ans. A l'inclusion protéinurie médiane à 10,8 grammes/24h. Réduction globale de la protéinurie M3 de 65% [IC95 53-80] et 80% à 6 mois [IC95 68-92]. A 6 mois, 85% de rémission partielle ou complète Rechute chez 3 patients dans les 2 ans de suivi, 2 qui avaient atteint une rémission partielle et 1 une rémission complète. Rechute associée à une réapparition des anti-PLA2R chez ces patients.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						Bonne tolérance, effets secondaire mineurs. 3 épisodes de neutropénie < 1000/mm ³ sans neutropénie fébrile.
Esnault, 2005, {9}, France	Évaluer l'intérêt d'une association synergique IEC et ARA2 sur la protéinurie chez des patients porteurs de néphropathies diabétique ou non et si cet effet peut être augmenté par l'ajout de diurétiques	Étude prospective randomisée en cross-over monocentrique	Patients adultes porteurs d'une néphropathie avec protéinurie > 1g/24h après au moins 6 mois de traitement par RAMIPRIL 5 mg et complément de traitement anti-HTA si nécessaire. Patient exclus si créatinine > 250 µmol/L	Après 6 mois du traitement par RAMIPRIL 5 mg randomisation pour recevoir en cross-over 3 périodes de traitements : RAMIPRIL 10 mg ou VALSARTAN 160 mg ou RAMIPRIL 5 mg + VALSARTAN 80 mg. Séquences thérapeutiques espacée de 4 semaines de wash-out avec seulement le RAMIPRIL 5 mg. Recueil de la protéinurie, bilan biologique et pression artérielle à chaque période de traitement 4eme période de traitement pour tous les patients avec une dose augmentée de diurétiques associée au RAMIPRIL 5 mg + VALSARTAN 80 mg (majoration de 40 mg	Principal : Ratio prot/créatinine sur urines de 24 heures (moyenne de 2 échantillons sur chaque période de traitement) Secondaires : protéinurie des 24h, pression artérielle systolique et diastolique, créatininémie	18 patients inclus dont 12 hommes et 6 femmes. Age 49.3 ± 20.4 ans. Protéinurie des 24 heures : 3.71 ± 2.1 grammes. Créatininémie 151.22 ± 63.9 µmol/L. Pression artérielle systolique 149.06 ± 29.1 mmHg. 7 patients diabétiques et 11 autres néphropathies. Absence de différence significative entre les 3 périodes de traitements sur le ratio protéinurie/créatininurie et sur les critères secondaires (créatininémie, protéinurie des 24h, pression artérielle) Ajout ou augmentation de diurétique en revanche réduit significativement le ratio prot/creat par rapport aux 3 autres périodes de traitements. Idem

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
				chez les patients en consommant à l'entrée dans l'étude et introduction de furosemide 40 mg chez les patients n'en ayant pas)		concernant la protéinurie des 24 heures. (-44,5%) (p<0,05) Augmentation également significative de la créatinine par rapport aux 3 autres périodes de traitement (+26,2%) (p<0,05). Diminution de la pression artérielle systolique significative par rapport aux 3 autres périodes de traitement (- 9,3 mmHg) (p<0,05) pour autant sans augmentation significative des hypotensions orthostatiques. Au total, combinaison ARA2, IEC et diurétiques permet de diminuer significativement la protéinurie et la pression artérielle au prix du risque d'une insuffisance rénale fonctionnelle
Heerspink, 2020, {15}, Pays-bas	Évaluer l'efficacité et la sécurité de la dapagliflozine chez les patients avec maladie rénale chronique avec ou sans diabète de	Essai randomisé contrôlé en double aveugle contre placebo multicentrique	Patients avec ou sans diabète de type 2 avec DFG entre 25 et 75 mL/min et ratio albumine/créatinine entre 200 et 5000 mg/mmol	Au moins 4 semaines de traitement par bloqueurs du système rénine angiotensine Dapagliflozine 10 mg par jour ou placebo.	Principal composite : déclin du DFG > 50%, IRC terminale, décès de cause cardiovasculaire ou	Entre février 2017 et octobre 2018 4094 patients randomisés. Age moyen 61.8±12.1 an, DFG moyen 43.1±12.4 ml/min, ratio albumine/créatinine urinaire

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	type 2		Patients exclus : diabète type 1, polykystose, lupus, vascularite à ANCA, immunosuppresseurs dans les 6 mois précédents.	Randomisation stratifiée sur diabète de type 2 : oui ou non et protéinurie < 1000 mg/mmol ou > 1000 mg/mmol	<p>rénale</p> <p>Secondaires : composite concernant la fonction rénale (déclin du DFG > 50% ou décès de cause rénale ou IRC terminale)</p> <p>composite cardio-vasculaire (hospitalisation pour insuffisance cardiaque, décès de cause cardio-vasculaire, décès toute cause)</p>	<p>médian 949 mg/mmol, 67,5% de patients diabétiques. Suivi médian de 2,4 ans. 4289 patients ont terminé l'essai.</p> <p>Concernant le critère de jugement principal composite : événement chez 197 des 2152 participants (9.2%) dans le groupe dapagliflozine group contre 312 des 2152 participants (14.5%) dans le groupe placebo (Hazard ratio, 0.61; IC95%, 0.51-0.72; p< 0,001.</p> <p>Sur les critères de jugement secondaires : critère composite « rénal » HR 0.56 (IC95% 0.45-0.68 ; P<0.001), critère composite cardio vasculaire HR 0.71 (IC95%, 0.55-0.92; P=0.009).</p> <p>Effets comparables chez les patients avec ou sans diabète de type 2.</p> <p>Absence de différence sur les effets indésirables.</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Du, 2014, {7}, Chine	Évaluer la valeur diagnostique des anticorps anti-PLA2R circulants pour la GEM primitive	Méta-analyse Études issues de pubmed, Embase, CNKI publiées avant Janvier 2014 Estimation de la valeur prédictive positive et négative, sensibilité et spécificité des anticorps anti-PLA2-R avec un modèle bi-varié	Patients issus d'études pour : évaluation de la précision des anti-PLA2R dans le diagnostic de GEM primitive, estimation de la sensibilité et spécificité des anticorps anti-PLA2R et utilisant la biopsie rénale comme gold standard	Non adapté	Non adapté	70 études pré-sélectionnées. Au total 9 articles dont 15 études incluses. Sensibilité et spécificité globale 78% (95% CI: 66% à 87%) et 99% (95% CI: 96% à 100% respectivement. I ² 93,65% pour la sensibilité et 93,83% pour la spécificité montrant une hétérogénéité importante. La valeur prédictive positive et négative est de 96.1 (95% CI, 19.5 à 472.1) et 0.22 (95% CI: 0.14 à 0.35), respectivement. L'odd ratio diagnostique est de 437 (IC 95% 74 à 2952) Dosage des anti-PLA2R : outil utile pour le diagnostic de la GEM primitive. Possible biais liés à la haute hétérogénéité des études et biais de publication éventuels.
Lefaucœur, 2006, {20}, France	Étudier les caractéristiques des glomérulonéphrite extra-membraneuses	Étude rétrospective multicentrique	Patients porteurs de GEM diagnostiquée entre 1994 et 2001 avec preuve histologique	Non adapté	Non adapté	240 patients inclus avec une prévalence de cancers de 10% (24 patients). Incidence augmentant significativement avec l'âge. Carcinomes dans 83,3%

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	dans un contexte néoplasique comparativement aux GEM primitive					<p>des cas soit 20% (poumon 8 cas et prostate 5 cas) 2 hémopathies et 2 tumeurs rares.</p> <p>Comparativement au groupe GEM primitive, les patients avec GEM et cancer était significativement plus âgés (âge médian 73 ans vs 52 ans, $p < 0,001$) et le taux de tabagisme (PA > 20 68% dans le groupe cancer vs 29% dans le groupe contrôle, $p < 0,01$)</p> <p>Sur le plan histologique, différence significative seulement sur l'inflammation glomérulaire (nombre de cellules inflammatoire médian par glomérule 12,8 vs 5, $p < 0,001$) et > 8 cellules inflammatoire par glomérule 91,7% des patients GEM + cancer contre 25% dans le groupe contrôle ($p < 0,001$). Pas de différence sur les stades de GEM notamment.</p> <p>Parmis le groupe GEM et</p>

PNDS Glomérulonéphrite Extra-Membraneuse

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						cancer 66,7% de décès durant le suivi contre 8% dans le groupe contrôle (p<0,001). Survie avec DFG > 15 mL/min significativement moindre dans le groupe cancer et GEM.

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données : PUBMED Sites internet : PUBMED
Période de recherche	1989-2021
Langues retenues	Français - Anglais
Mots clés utilisés	
Nombre d'études recensées	
Nombre d'études retenues	40

Critères de sélection des articles

Selon le type de la publication et le thème traité.

Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le P^r Barbara Seitz-Polski et le D^r Maxime Teisseyre, Centre de Référence Maladies Rares du Syndrome Néphrotique Idiopathique du Centre Hospitalier Universitaire de Nice, sous la direction du P^r Barbara Seitz-Polski.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- D^r *Sophie Agbekodo, médecin du travail, Nice ;*
- D^r Marine Andreani, néphrologue, Nice ;
- M Tarik Attout, PhD, Chargé de Mission de Coordination ORKiD, Paris ;
- D^r Marina Avramescu, néphropédiatre, référente PNDS, Paris ;
- D^r Marion Cremoni-Gauci, néphrologue, Nice ;
- D^r Karine Dahan, néphrologue, Paris ;
- D^r Marion Delafosse, néphrologue, Paris ;
- D^r Guillaume Jeantet, néphrologue, référent PNDS, Montpellier ;
- P^r Claire Rigother, néphrologue, Bordeaux ;
- P^r Barbara Seitz-Polski, néphrologue-immunologiste, Nice ;
- D^r Maxime Teisseyre, néphrologue, Nice ;
- P^r Olivier Thauvat, néphrologue, Lyon.

Groupe de travail multidisciplinaire

- P^r Isabelle Brocheriou, anatomopathologiste, Paris ;
- P^r David Buob, anatomopathologiste, Paris ;
- D^r Manon Donadio, médecin généraliste, La Trinité ;
- P^r Moglie Le Quintrec-Donnette, néphrologue, Montpellier ;
- P^r Olivier Moranne, néphrologue, Nîmes ;
- M^{me} Sophie Mougel, infirmière de pratique avancée, Nice ;
- Julien, représentant des patients ;
- Victor, représentant des patients.

Groupe de relecture pour le Centre de Référence Maladies Rares du Syndrome Néphrotique Idiopathique

- P^r Vincent Audard, néphrologue, Créteil ;
- P^r Jean Jacques Boffa, néphrologue, Paris ;
- D^r Myriam Dao, néphrologue, Paris ;
- P^r Vincent Esnault, néphrologue, Nice ;
- P^r Bertrand Knebelmann, néphrologue, Paris ;
- P^r Barbara Seitz-Polski, néphrologue-immunologiste, Nice ;
- D^r Maxime Teisseyre, néphrologue, Nice.

Groupe de relecture pour la Société Francophone de Néphrologie, Dialyse et Transplantation (Commission de Néphrologie Clinique).

- D^r Mickaël Bobot, néphrologue, Marseille ;
- D^r Claire Cartery, néphrologue, Valenciennes ;
- D^r Louis De Laforcade, néphrologue, Libourne ;
- D^r Jacques Fourcade, néphrologue, Chambéry ;
- P^r Dominique Guerrot, néphrologue, Rouen ;
- D^r Victor Gueutin, néphrologue, Caen ;
- P^r Noémie Jourde-Chiche, néphrologue, Marseille ;
- D^r Laurence Vrigneaud, néphrologue, Lille.

Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur la Glomérulonéphrite Extra-Membraneuse ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur le site internet de la Filière ORKiD (www.filiereorkid.com).

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Réunions physique, visioconférence ou e-meeting

Références bibliographiques

1. Batal I, Vasilescu ER, Dadhania DM, Adel AA, Husain SA, Avasare R, et al. Association of HLA Typing and Alloimmunity With Posttransplantation Membranous Nephropathy: A Multicenter Case Series. *Am J Kidney Dis.* sept 2020;76(3):374-83.
2. Boyer-Suavet S, Andreani M, Cremoni M, Brglez V, Benzaken S, Bernard G, et al. Rituximab bioavailability in primary membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 1 août 2019;34(8):1423-5.
3. Boyer-Suavet S, Andreani M, Lateb M, Savenkoff B, Brglez V, Benzaken S, et al. Neutralizing Anti-Rituximab Antibodies and Relapse in Membranous Nephropathy Treated With Rituximab. *Front Immunol.* 2019;10:3069.
4. Cremoni M, Brglez V, Perez S, Decoupigny F, Zorzi K, Andreani M, et al. Th17-Immune Response in Patients With Membranous Nephropathy Is Associated With Thrombosis and Relapses. *Front Immunol.* 2020;11:574997.
5. Dahan K, Debiec H, Plaisier E, Cachanado M, Rousseau A, Wakselman L, et al. Rituximab for Severe Membranous Nephropathy: A 6-Month Trial with Extended Follow-Up. *J Am Soc Nephrol.* janv 2017;28(1):348-58.
6. Delafosse M, Ponlot E, Esteve E, Ghislain L, Hanset N, Boffa JJ, et al. Personalized phospholipase A2 receptor antibody-driven rituximab treatment strategy in membranous nephropathy. *Kidney Int.* avr 2021;99(4):1023-4.
7. Du Y, Li J, He F, Lv Y, Liu W, Wu P, et al. The diagnosis accuracy of PLA2R-AB in the diagnosis of idiopathic membranous nephropathy: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(8):e104936.
8. El Kossi M, Harmer A, Goodwin J, Wagner B, Shortland J, Angel C, et al. De novo membranous nephropathy associated with donor-specific alloantibody. *Clin Transplant.* févr 2008;22(1):124-7.
9. Esnault VLM, Ekhlās A, Delcroix C, Moutel MG, Nguyen JM. Diuretic and enhanced sodium restriction results in improved antiproteinuric response to RAS blocking agents. *J Am Soc Nephrol.* févr 2005;16(2):474-81.
10. Fernández-Juárez G, Rojas-Rivera J, Logt AE van de, Justino J, Sevillano A, Caravaca-Fontán F, et al. 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.* avr 2021;99(4):986-98.
11. Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, Rovin BH, Lafayette RA, Aslam N, et al. Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy. *N Engl J Med.* 4 juill 2019;381(1):36-46.
12. Glasscock RJ. Diagnosis and natural course of membranous nephropathy. *Semin Nephrol.* juill 2003;23(4):324-32.
13. Grupper A, Cornell LD, Fervenza FC, Beck LH, Lorenz E, Cosio FG. Recurrent Membranous Nephropathy After Kidney Transplantation: Treatment and Long-Term Implications. *Transplantation.* déc 2016;100(12):2710-6.
14. Gupta G, Fattah H, Ayalon R, Kidd J, Gehr T, Quintana LF, et al. Pre-transplant phospholipase A2 receptor autoantibody concentration is associated with clinically significant recurrence of membranous nephropathy post-kidney transplantation. *Clin Transplant.* avr 2016;30(4):461-9.
15. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rötter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 8 oct 2020;383(15):1436-46.
16. Hofstra JM, Beck LH, Beck DM, Wetzels JF, Salant DJ. Anti-phospholipase A₂ receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* juin 2011;6(6):1286-91.
17. Hofstra JM, Wetzels JFM. Alkylating agents in membranous nephropathy: efficacy proven beyond doubt. *Nephrol Dial Transplant.* juin 2010;25(6):1760-6.
18. Honda K, Horita S, Toki D, Taneda S, Nitta K, Hattori M, et al. De novo membranous nephropathy and antibody-mediated rejection in transplanted kidney. *Clin Transplant.* avr 2011;25(2):191-200.
19. Kattah A, Ayalon R, Beck LH, Sethi S, Sandor DG, Cosio FG, et al. Anti-phospholipase A₂ receptor antibodies in recurrent membranous nephropathy. *Am J Transplant.* mai 2015;15(5):1349-59.
20. Lefaucheur C, Stengel B, Nochy D, Martel P, Hill GS, Jacquot C, et al. Membranous nephropathy and cancer: Epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association. *Kidney Int.* oct 2006;70(8):1510-7.

21. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 17 août 2017;377(7):644-57.
22. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 10 avr 2008;358(15):1547-59.
23. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 13 juin 2019;380(24):2295-306.
24. Quintana LF, Blasco M, Seras M, Pérez NS, López-Hoyos M, Villarroel P, et al. Antiphospholipase A2 Receptor Antibody Levels Predict the Risk of Posttransplantation Recurrence of Membranous Nephropathy. *Transplantation.* août 2015;99(8):1709-14.
25. Ramachandran R, Kumar V, Bharati J, Rovin B, Nada R, Kumar V, et al. Long-Term Follow-Up of Cyclical Cyclophosphamide and Steroids Versus Tacrolimus and Steroids in Primary Membranous Nephropathy. *Kidney Int Rep.* oct 2021;6(10):2653-60.
26. Ronco P, Beck L, Debiec H, Fervenza FC, Hou FF, Jha V, et al. Membranous nephropathy. *Nat Rev Dis Primers.* 30 sept 2021;7(1):69.
27. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* oct 2021;100(4):753-79.
28. Schwarz A, Krause PH, Offermann G, Keller F. Impact of de novo membranous glomerulonephritis on the clinical course after kidney transplantation. *Transplantation.* 27 sept 1994;58(6):650-4.
29. Scolari F, Delbarba E, Santoro D, Gesualdo L, Pani A, Dallera N, et al. Rituximab or Cyclophosphamide in the Treatment of Membranous Nephropathy: The RI-CYCLO Randomized Trial. *J Am Soc Nephrol.* 1 mars 2021;ASN.2020071091.
30. Seitz-Polski B, Dahan K, Debiec H, Rousseau A, Andreani M, Zaghrini C, et al. High-Dose Rituximab and Early Remission in PLA2R1-Related Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 7 août 2019;14(8):1173-82.
31. Seitz-Polski B, Dolla G, Payré C, Girard CA, Polidori J, Zorzi K, et al. Epitope Spreading of Autoantibody Response to PLA2R Associates with Poor Prognosis in Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* mai 2016;27(5):1517-33.
32. Seitz-Polski B, Payré C, Ambrosetti D, Albano L, Cassuto-Viguié E, Berguignat M, et al. Prediction of membranous nephropathy recurrence after transplantation by monitoring of anti-PLA2R1 (M-type phospholipase A2 receptor) autoantibodies: a case series of 15 patients. *Nephrol Dial Transplant.* déc 2014;29(12):2334-42.
33. Sethi S. New « Antigens » in Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* févr 2021;32(2):268-78.
34. Teisseyre M, Boyer-Suavet S, Crémoni M, Brglez V, Esnault V, Seitz-Polski B. Analysis and Management of Rituximab Resistance in PLA2R1-Associated Membranous Nephropathy. *Kidney Int Rep.* avr 2021;6(4):1183-8.
35. Teisseyre M, Cremoni M, Boyer-Suavet S, Crepin T, Benzaken S, Zorzi K, et al. Rituximab Immunomonitoring Predicts Remission in Membranous Nephropathy. *Front Immunol.* 2021;12:738788.
36. Truong L, Gelfand J, D'Agati V, Tomaszewski J, Appel G, Hardy M, et al. De novo membranous glomerulonephropathy in renal allografts: a report of ten cases and review of the literature. *Am J Kidney Dis.* août 1989;14(2):131-44.
37. van den Brand JA, Ruggenenti P, Chianca A, Hofstra JM, Perna A, Ruggiero B, et al. Safety of Rituximab Compared with Steroids and Cyclophosphamide for Idiopathic Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* sept 2017;28(9):2729-37.
38. Vogt L, Waanders F, Boomsma F, de Zeeuw D, Navis G. Effects of dietary sodium and hydrochlorothiazide on the antiproteinuric efficacy of losartan. *J Am Soc Nephrol.* mai 2008;19(5):999-1007.
39. Waldman M, Beck LH, Braun M, Wilkins K, Balow JE, Austin HA. Membranous nephropathy: Pilot study of a novel regimen combining cyclosporine and Rituximab. *Kidney Int Rep.* juill 2016;1(2):73-84.
40. Wen J, Xie K, Zhang M, Chen J, Zhang J, Cheng D, et al. HLA-DR, and not PLA2R, is expressed on the podocytes in kidney allografts in de novo membranous nephropathy. *Medicine (Baltimore).* sept 2016;95(37):e4809.

