

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

Texte du PNDS

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

Novembre 2022

Sommaire

Liste des abréviations	5
Synthèse à destination du médecin traitant.....	7
1 Introduction.....	9
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	9
3 Diagnostic et évaluation initiale.....	10
3.1 Objectifs	10
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	10
3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic.....	11
3.4 Anamnèse.....	11
3.5 Examen clinique.....	11
3.6 Confirmation du diagnostic.....	12
3.6.1 Recherche des anticorps anti-PLA2R1 et anti-THSD7A.....	12
3.6.2 Étude anatomopathologique.....	12
3.6.3 Nouveaux auto-antigènes cibles de la glomérulonéphrite extra-membraneuse	13
3.7 Glomérulonéphrite extra-membraneuse secondaire	13
3.7.1 La néphropathie lupique de classe V	14
3.7.2 Glomérulonéphrite extra-membraneuse secondaire à une maladie auto-immune	14
3.7.3 Glomérulonéphrite extra-membraneuse secondaire à un médicament.....	14
3.7.4 Glomérulonéphrite extra-membraneuse secondaire à une infection.....	15
3.7.5 Glomérulonéphrite extra-membraneuse secondaire à un cancer	15
3.8 Évolution spontanée de la glomérulonéphrite extra-membraneuse	15
3.8.1 Glomérulonéphrite extra-membraneuse primitive	15
3.8.2 Glomérulonéphrite extra-membraneuse secondaire	16
3.9 Évaluation de la sévérité /extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic.....	16
3.10 Recherche de contre-indications au traitement.....	16
4 Prise en charge thérapeutique	17
4.1 Objectifs	17
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	17
4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)	17
4.3.1 Traitements symptomatiques.....	18
4.3.2 Traitement curatif.....	20
4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie.....	22
4.4.1 Éducation thérapeutique.....	22
4.4.2 Modification de mode de vie.....	23
4.4.3 Prise en charge sociale et rôle de la médecine du travail.....	23
4.5 Recours aux associations de patients	24
5 Suivi.....	24
5.1 Objectifs	24
5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	24

5.3	Rythme et contenu des consultations	24
5.4	Examens complémentaires	24
5.4.1	Surveillance clinique	24
5.4.2	Surveillance biologique.....	25
5.4.3	Immunomonitoring	25
6	Complications	25
6.1	Complications aiguës	25
6.1.1	Complications thromboemboliques	25
6.1.2	Complications infectieuses	26
6.1.3	Insuffisance rénale aiguë	26
6.2	Complications chroniques	26
6.2.1	Insuffisance rénale chronique	26
6.2.2	Dyslipidémie	26
6.2.3	Hypertension artérielle.....	27
6.2.4	Dénutrition	27
6.2.5	Augmentation de la fraction libre des médicaments liés à l'albumine	27
6.2.6	Carence en vitamine D.....	27
6.3	Complications liées aux traitements	27
7	Transplantation rénale.....	27
7.1	Récidive de glomérulonéphrite extra-membraneuse sur greffon rénal.....	27
7.1.1	Bilan pré-transplantation	27
7.1.2	Traitement préventif de la récurrence	28
7.1.3	Suivi post- transplantation	28
7.1.4	Diagnostic de la récurrence	28
7.1.5	Traitement de la récurrence.....	28
7.2	Glomérulonéphrite extra-membraneuse de novo sur greffon rénal.....	29
Annexe 1.	Liste des participants	30
Annexe 2.	Coordonnées des centres de référence et des associations de patients	31
Annexe 3.	Procédure diagnostique de la glomérulonéphrite extra-membraneuse en cas de syndrome glomérulaire.....	32
Annexe 4.	Modèle de compte-rendu d'anatomopathologie pour le diagnostic de glomérulonéphrite extra-membraneuse	33
Annexe 5.	Antigènes cibles de la glomérulonéphrite extra-membraneuse	34
Annexe 6.	Principales étiologies de glomérulonéphrite extra-membraneuse secondaire.....	35
Annexe 7.	Bilan paraclinique étiologique de glomérulonéphrite extra-membraneuse.....	36
Annexe 8.	Critères d'évaluation du risque de progression de la maladie rénale et prise en charge initiale de la glomérulonéphrite extra-membraneuse.....	37
Annexe 9.	Bilan pré-thérapeutique et conduite à tenir avant l'administration de rituximab	38
Annexe 10.	Bilan pré-thérapeutique et conduite à tenir avant l'administration de cyclophosphamide	40
Annexe 11.	Schémas thérapeutiques utilisés dans la prise en charge de la glomérulonéphrite extra-membraneuse primitive	42

Annexe 12. Prise en charge personnalisée après un traitement par cyclophosphamide/corticothérapie ou inhibiteur de la calcineurine.....	43
Annexe 13. Prise en charge personnalisée après un traitement par rituximab	44
Annexe 14. Protocole de prise en charge de la rechute de glomérulonéphrite extra-membraneuse.....	45
Annexe 15. Protocole de prise en charge de la glomérulonéphrite extra-membraneuse réfractaire au traitement de première ligne.....	46
Annexe 16. Recommandations vaccinales pour la glomérulonéphrite extra-membraneuse ...	47
Annexe 17. Principales complications iatrogènes.....	52
Références bibliographiques.....	53

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	Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine 2
AVK	Anti-Vitamine K
CNTN1	<i>Contactin 1</i>
CPK	Créatine Phospho-Kinase
CRM	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	Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion
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
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

Synthèse à destination du médecin traitant

La glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM) est une maladie auto-immune rénale et la première cause de syndrome néphrotique chez l'adulte caucasien non diabétique. Le syndrome néphrotique est défini par l'association d'une protéinurie > 3 g/24h (ou un rapport protéinurie/créatininurie sur échantillon d'urine > 3 g/g ou 300 mg/mmol) et d'une albuminémie < 30 g/L. La GEM est une maladie rare, son incidence annuelle en France est de 1,2 à 1,7 pour 100 000 adultes. Les signes d'appel habituels associent la présence d'œdèmes et la détection d'une protéinurie à la bandelette urinaire. Ces signes doivent conduire le médecin généraliste à demander rapidement une consultation de néphrologie, voire en urgence en cas de complications. Les complications aiguës les plus fréquentes sont les infections, les accidents thromboemboliques et l'insuffisance rénale aiguë.

La GEM peut être primitive ou secondaire à d'autres pathologies (infections, lupus, maladies auto-immunes, cancers...). Le diagnostic de GEM repose sur la détection d'auto-anticorps circulants et le plus souvent sur l'analyse anatomopathologique d'une biopsie rénale. Les anticorps impliqués dans la GEM primitive sont dirigés contre des protéines du podocyte, une cellule responsable du contrôle de la perméabilité du rein aux protéines. Ces anticorps sont principalement les anti-récepteur de la phospholipase A2 de type 1 (anti-PLA2R1) et les anti-thrombospondine de type 1 contenant le domaine 7A (anti-THSD7A), impliqués respectivement dans 70-80 % et 3-5 % des GEM primitives. Ces anticorps vont se déposer le long de la barrière de filtration glomérulaire et former des dépôts immuns *in situ* d'aspect granuleux et extra-membraneux observables en immunofluorescence. La formation de complexes immuns *in situ* conduit alors à une activation du système du complément et à des lésions glomérulaires, avec pour conséquence le développement du syndrome néphrotique. Dans les GEM secondaires, les mécanismes physiopathologiques sont plus complexes et souvent multifactoriels.

Le rôle du néphrologue est de : (i) confirmer le diagnostic de GEM ; (ii) de réaliser le bilan paraclinique afin d'éliminer une étiologie secondaire ; (iii) de définir et débiter une prise en charge thérapeutique ; et (iv) d'organiser le suivi avec le médecin généraliste.

L'éducation thérapeutique et la modification du mode de vie sont des points essentiels de la prise en charge. Ils impliquent le médecin généraliste, le néphrologue et le diététicien. L'objectif de l'éducation thérapeutique est de permettre au patient de mieux comprendre sa maladie et son traitement afin qu'il devienne acteur de sa prise en charge. Des ateliers d'éducation thérapeutique du patient (ETP) sont organisés régulièrement (cf. <https://www.cmrnsi-nice.fr/espace-professionnel/education-therapeutique>). La modification du mode de vie comprend un régime pauvre en sel et en graisses saturées, un sevrage tabagique et une activité physique régulière adaptée au patient. L'impact sur la qualité de vie doit être évalué régulièrement. Un soutien psychologique est parfois nécessaire. Une évaluation en médecine du travail doit également être réalisée.

Les moyens thérapeutiques associent : (i) les traitements symptomatiques (inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone, diurétiques, hypolipémiants...) et (ii) les traitements curatifs (immunosuppresseurs). D'autres mesures peuvent être nécessaires en fonction des risques et des complications associées (anticoagulants, antibiotiques...). La vaccination doit être réalisée dans le cadre des recommandations émises par les autorités sanitaires : calendrier vaccinal en vigueur, recommandations aux voyageurs et vaccinations professionnelles le cas échéant. Les vaccins vivants sont contre-indiqués chez les patients sous immunosuppresseurs. La vaccination antigrippale annuelle ainsi que la vaccination contre les infections invasives à pneumocoque et anti-SARS-CoV-2 sont particulièrement recommandées.

Le suivi est assuré conjointement par le médecin généraliste et le néphrologue. Après le traitement initial, la fréquence des consultations dépendra de l'évolution de la maladie et de la réponse au traitement. Ce suivi comporte : (i) la surveillance clinique, notamment de la volémie (surcharge extracellulaire : prise de poids, hypertension artérielle, œdèmes prédominant dans les territoires

déclives parfois palpébraux le matin, crépitants pulmonaires, ascite, turgescence jugulaire.../déshydratation extracellulaire : perte de poids, hypotension orthostatique, pli cutané, tachycardie...); (ii) la surveillance biologique (créatininémie, ionogramme sanguin, albuminémie, bilan lipidique, rapport protéinurie/créatininurie sur échantillon d'urine, cytologie urinaire ou bandelette urinaire pour la recherche d'une hématurie, 25-hydroxyvitamine-D...); et (iii) la surveillance immunologique (titre d'auto-anticorps et, si le patient a reçu des traitements immunosuppresseurs, des analyses plus spécialisées cordonnées par le néphrologue), cette dernière n'étant pas remboursée en laboratoire de ville.

Texte du PNDS

1 Introduction

La glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM) est une maladie auto-immune rénale affectant le glomérule et plus précisément le podocyte, une cellule jouant un rôle clef dans le contrôle de la perméabilité du rein aux protéines. La GEM représente la première cause de syndrome néphrotique chez l'adulte caucasien non diabétique. Il s'agit cependant d'une pathologie rare avec une incidence annuelle en France entre 1,2 et 1,7 pour 100 000 adultes. La GEM peut être primitive – dans ce cas il existe très fréquemment des auto-anticorps – ou secondaire à diverses pathologies (infections virales ou bactériennes, cancers, maladies auto-immunes dont le lupus...). La GEM primitive peut se développer à tout âge, dans tous les groupes ethniques et chez les deux sexes. Toutefois, elle est plus fréquente chez l'homme caucasien (sexe-ratio de 2:1 en France) avec un pic d'incidence autour de 50-60 ans.

La GEM se manifeste dans 70 à 80 % des cas par un syndrome néphrotique. Le syndrome néphrotique se définit par l'association d'une protéinurie > 3 g/24h (ou un rapport protéinurie/créatininurie sur échantillon d'urine > 3 g/g ou 300 mg/mmol) et d'une albuminémie < 30 g/L. Les signes d'appel habituels associent la présence du syndrome œdémateux (40 % des cas) et la détection d'une protéinurie à la bandelette urinaire. On peut retrouver également au diagnostic initial une hématurie, une hypertension artérielle (50 % des cas) et une altération de la fonction rénale. La GEM se développe habituellement sur plusieurs semaines voire plusieurs mois, si bien que le syndrome néphrotique peut passer longtemps inaperçu.

Le diagnostic de GEM repose sur la recherche des auto-anticorps circulants et sur une analyse anatomopathologique d'une biopsie rénale. La GEM se caractérise par la présence sur le versant extra-membraneux de la membrane basale glomérulaire de dépôts d'immunoglobuline G (IgG) et de protéines du complément (notamment C3). Dans certaines situations, la biopsie rénale peut être évitée (*cf.* 3.6 Confirmation du diagnostic).

Les principaux anticorps impliqués dans la GEM primitive sont les anti-récepteur de la phospholipase A2 de type 1 (anti-PLA2R1) et les anti-thrombospondine de type 1 contenant le domaine 7A (anti-THSD7A), impliqués respectivement dans 70-80 % et 3-5 % des GEM primitives. Ces anticorps, dirigés contre des protéines du podocyte, vont se déposer le long de la barrière de filtration glomérulaire et former des complexes immuns *in situ*. La formation de complexes immuns *in situ* est responsable de l'activation du système du complément, conduisant à une souffrance des podocytes et au développement du syndrome néphrotique. D'autres antigènes cibles ont été récemment identifiés (*cf.* annexe 5). Dans les GEM secondaires, les mécanismes physiopathologiques sont plus complexes et souvent multifactoriels.

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de GEM. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de glomérulonéphrite extra-membraneuse. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS 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).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence (<https://www.filiereorkid.com/>).

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

- Confirmer le diagnostic de GEM ;
- Discuter l'indication d'une biopsie rénale ;
- Établir le caractère primitif ou secondaire de la GEM ;
- Évaluer la sévérité de la GEM et identifier les facteurs de mauvais pronostic ;
- Rechercher d'éventuelles complications associées au syndrome néphrotique (complication thromboembolique, insuffisance rénale, infection, dyslipidémie, syndrome œdémateux majeur, épanchement des séreuses...) ;
- Rechercher les comorbidités associées : maladie métabolique (diabète, obésité, dyslipidémie) et maladies cardiovasculaires.

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Après le diagnostic clinique réalisé par le médecin généraliste, la prise en charge du patient ayant un syndrome néphrotique et ou une protéinurie glomérulaire doit être rapidement confiée au néphrologue (en urgence en cas de complications). L'orientation des patients vers un néphrologue permet :

- De confirmer le diagnostic de GEM par la réalisation d'une sérologie anti-PLA2R1 ou anti-THSD7A et/ou d'une biopsie rénale (cf. 3.6 Confirmation du diagnostic) ;
- D'éliminer les formes secondaires (cf. 3.7 Glomérulonéphrite extra-membraneuse secondaire) ;
- De définir et de débiter une prise en charge thérapeutique (cf. 4 Prise en charge thérapeutique) ;
- D'organiser et de réaliser le suivi (cf. 5 Suivi).

Une évaluation diététique peut être sollicitée pour mettre en place une restriction sodée, ainsi qu'un régime pauvre en graisses en cas de dyslipidémie importante et persistante.

Une évaluation psychologique peut être sollicitée en fonction de l'état psychologique du patient. Chez le patient actif, une évaluation par le médecin du travail doit être organisée.

3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic

Les patients présentent souvent un syndrome œdémateux d'installation progressive. Ces manifestations amènent parfois les patients à consulter initialement un cardiologue. Des complications thromboemboliques, comme une embolie pulmonaire ou une thrombose des veines rénales, peuvent également être révélatrices de la maladie.

Les autres manifestations initiales peuvent être :

- Asthénie ;
- Urines mousseuses ;
- Céphalées ;
- Hypertension artérielle ;
- Crampes musculaires ;
- Infections répétées ou inhabituelles ;
- Trouble de la croissance chez l'enfant.

La maladie rénale est confirmée par la détection d'une protéinurie glomérulaire constituée majoritairement d'albumine. Un syndrome néphrotique est présent chez 70 % à 80 % des patients. Une hématurie est présente chez 30 % à 50 % des patients. Une hypertension artérielle et un certain degré d'insuffisance rénale sont présents chez 50 % des patients.

3.4 Anamnèse

L'anamnèse de la maladie permet de déterminer l'ancienneté et le mode d'installation du syndrome œdémateux et de la prise de poids. Classiquement, ces troubles surviennent progressivement sur plusieurs semaines et s'opposent au syndrome œdémateux de la néphropathie à lésions glomérulaires minimales qui survient brutalement.

En outre, il existe fréquemment un facteur déclenchant à l'apparition de la GEM (infection virale, iatrogénie, terrain atopique, exposition à des toxiques ...).

Ainsi, il convient de rechercher systématiquement :

- Les antécédents personnels du patient notamment d'infection virale, bactérienne ou parasitaire et de maladies actuelles ou passées pouvant s'accompagner d'une atteinte rénale (maladies auto-immunes, hémopathies, diabète, maladies chroniques...) ;
- La profession du patient ;
- Une exposition à des toxiques ou polluants ;
- Un terrain atopique ;
- Les vaccinations récentes ;
- Les prises médicamenteuses récentes ;
- Les antécédents familiaux de syndrome néphrotique ou d'autres néphropathies (arbre généalogique si nécessaire).

3.5 Examen clinique

- Poids (recherche d'une prise de poids récente) et taille ;
- Température ;
- Pression artérielle ;
- Évaluation des œdèmes (pulmonaires et périphériques) et recherche d'un épanchement des séreuses ;
- Recherche de signes cliniques extra-rénaux orientant vers une étiologie secondaire (altération de l'état général, fièvre, éruption cutanée, purpura, arthralgie, myalgie, arthrite, neuropathie, adénopathie, organomégalie...) ;
- Recherche de complications thromboemboliques et infectieuses.

3.6 Confirmation du diagnostic

La confirmation du diagnostic de GEM chez les patients présentant un tableau clinique compatible (c'est-à-dire un syndrome glomérulaire) est essentielle pour orienter la stratégie de prise en charge et les décisions thérapeutiques. Jusqu'à récemment, l'analyse anatomopathologique d'une biopsie rénale était indispensable pour porter le diagnostic de GEM. Dorénavant, la mise en évidence d'anticorps anti-PLA2R1 et anti-THSD7A circulants représente une méthode diagnostique non invasive de GEM primitive en raison de la forte sensibilité et spécificité de ces biomarqueurs, sans les risques hémorragiques associés à la biopsie rénale. Par conséquent, chez les patients positifs pour les anticorps anti-PLA2R1 ou anti-THSD7A, la biopsie rénale n'est plus systématique pour établir le diagnostic de GEM primitive (cf. annexe 3). En l'absence d'anticorps anti-PLA2R1 ou anti-THSD7A circulants, une biopsie rénale doit être réalisée (sauf contre-indication). Les autres cas où la biopsie rénale reste indispensable sont détaillés dans l'annexe 3. En fonction du délai d'obtention des résultats de la recherche des anticorps sériques et de l'urgence diagnostique, ce schéma diagnostique doit être adapté à la situation locale.

3.6.1 Recherche des anticorps anti-PLA2R1 et anti-THSD7A

En routine, la recherche des anticorps anti-PLA2R1 circulants peut se faire par immunofluorescence indirecte ou par ELISA grâce à l'utilisation de kits commerciaux. L'immunofluorescence indirecte est plus sensible que la méthode ELISA. Un résultat négatif en ELISA (< 14 RU/mL avec le kit EUROIMMUN) doit être confirmé en immunofluorescence indirecte à la dilution 1/10. L'immunofluorescence indirecte délivre un résultat qualitatif ou semi-quantitatif alors que la méthode ELISA délivre un résultat quantitatif. Ainsi, nous recommandons de réaliser en première intention une immunofluorescence indirecte. Si cette dernière est positive, un test ELISA est recommandé car il apporte un résultat quantitatif qui permet une meilleure estimation du risque de progression de la maladie et permet un suivi plus précis de l'activité immunologique de la maladie. Au contraire, une immunofluorescence indirecte négative ne doit pas conduire à réaliser un test ELISA.

En routine, la recherche des anticorps anti-THSD7A circulants peut se faire par immunofluorescence indirecte grâce à un kit commercial.

En milieu spécialisé, les anticorps anti-PLA2R1 et anti-THSD7A peuvent également être recherchés par western blot (absence de kit commercial). Le western blot est plus sensible que l'ELISA et l'immunofluorescence indirecte.

A noter que ces analyses ne sont pas remboursées en laboratoire de ville.

3.6.2 Étude anatomopathologique

En cas d'indication à la biopsie rénale, deux fragments doivent être systématiquement réalisés : (i) pour une étude en microscopie optique ; et (ii) pour une étude en microscopie à immunofluorescence. Un modèle de compte rendu d'anatomopathologie pour le diagnostic de GEM est fourni dans l'annexe 4.

La GEM se caractérise par la présence sur le versant extra-membraneux de la membrane basale glomérulaire de dépôts immuns (immunoglobulines et fractions du complément) d'aspect granuleux observables en immunofluorescence. Ces dépôts immuns sont responsables d'un épaississement et d'une expansion progressive de la membrane basale glomérulaire donnant un aspect spiculé ou en chaînettes en microscopie optique après coloration argentique.

Une inflammation glomérulaire (prolifération endocapillaire) peut s'observer dans certaines GEM secondaires (GEM lupique, GEM associées aux néoplasies...). Dans l'étude GN-PROGRESS, il a été démontré que l'utilisation d'un seuil de huit cellules inflammatoires par glomérule permettait de distinguer une GEM associée à une néoplasie avec une spécificité de 75 % et une sensibilité de 92 %.

L'immunofluorescence peut aider au diagnostic étiologique grâce à l'étude des sous-classes d'IgG et à la localisation des dépôts immuns. Dans la GEM primitive, les IgG sont principalement des IgG4, alors que dans les GEM secondaires, les IgG sont majoritairement des IgG1, IgG2 ou IgG3. Dans les GEM secondaires, il peut y avoir, en plus des dépôts immuns extra-membraneux, des dépôts immuns mésangiaux et/ou sous-endothéliaux. Les dépôts de C1q sont souvent associés aux GEM lupiques.

L'immunomarquage de PLA2R1 doit être réalisé systématiquement, et notamment en l'absence d'anticorps circulants anti-PLA2R1 ou anti-THSD7A. En effet, il existe des formes de GEM associées à PLA2R1 sans anticorps anti-PLA2R1 détectables dans le sang. Cela peut se produire chez les patients dont le titre d'anticorps est faible et inférieur à la limite de détection de l'analyse sérologique. Les anticorps peuvent être également indétectables dans le sang à la phase précoce de la maladie, étant captés au niveau des glomérules, avant de devenir secondairement détectables après « saturation » des glomérules. S'il est disponible, l'immunomarquage de la THSD7A peut être également réalisé, notamment en l'absence d'anticorps anti-PLA2R1 circulants.

La microscopie électronique n'est pas indispensable.

3.6.3 Nouveaux auto-antigènes cibles de la glomérulonéphrite extra-membraneuse

Ces dernières années – notamment grâce au développement des techniques de microdissection laser et de spectrométrie de masse – de nombreux nouveaux antigènes cibles de la GEM ont été identifiés. Les GEM en rapport avec ces nouveaux antigènes sont parfois associées à des présentations cliniques particulières ou à d'autres maladies (néoplasies, maladies auto-immunes...) (cf. annexe 5). Le diagnostic de GEM en rapport avec ces nouveaux antigènes peut être établi grâce à l'utilisation d'immunomarquages spécifiques sur la biopsie rénale ou, pour certains antigènes, par la recherche d'auto-anticorps circulants. La recherche de ces nouveaux antigènes ne fait pas encore partie de la pratique courante et seuls quelques centres experts peuvent réaliser les immunomarquages en question. La place de ces nouveaux antigènes dans la démarche diagnostique reste à établir.

3.7 Glomérulonéphrite extra-membraneuse secondaire

Environ 80 % des cas de GEM correspondent à des GEM primitives. Dans les 20 % des cas restant la GEM peut être secondaire à différentes étiologies auto-immunes, infectieuses, néoplasiques ou iatrogènes (cf. annexe 6).

Les stratégies thérapeutiques étant différentes entre les GEM primitives et secondaires, la recherche d'une étiologie secondaire est fondamentale et fait appel, en plus de l'examen clinique et de l'interrogatoire, à des examens radiologiques, biologiques et endoscopiques (cf. annexe 7). En cas de rechute survenant à distance d'une première poussée, il est recommandé de renouveler le bilan à la recherche d'une étiologie secondaire.

Néanmoins, cette distinction entre forme primitive et secondaire n'est pas toujours simple. Lorsque l'on suspecte une forme secondaire, il peut être difficile de faire la part des choses entre une association fortuite de deux maladies et un vrai lien de causalité. Habituellement, en cas de GEM secondaire, le traitement étiologique conduit à la rémission du syndrome néphrotique. Ainsi, le diagnostic de certitude de GEM secondaire ne se pose alors que rétrospectivement, une fois que le traitement étiologique de la maladie supposée causale a conduit à une rémission de la symptomatologie néphrologique. Contrairement aux GEM primitives, les anticorps anti-PLA2R1 sont habituellement (mais pas systématiquement) négatifs au cours des GEM secondaires.

3.7.1 La néphropathie lupique de classe V

Environ 10 à 20 % des patients atteints de néphropathie lupique présentent une GEM sans lésions prolifératives associées, appelée néphropathie lupique de classe V dans la classification ISN/RPS 2003.

La néphropathie lupique de classe V doit être suspectée chez toute jeune femme présentant une GEM apparemment primitive. Les signes cliniques de lupus systémique doivent être systématiquement recherchés et un dosage des anticorps anti-nucléaires doit être systématiquement effectué (*cf.* annexe 7). Certains éléments de l'analyse anatomopathologique de la biopsie rénale (immunomarquage positif des IgG2, IgG3, IgA, IgM et C1q) suggèrent un lupus systémique sous-jacent. Un immunomarquage positif pour les protéines exostosine 1 (EXT1) et exostosine 2 (EXT2) peut également aider à identifier les patients atteints de GEM associée à un lupus systémique ou à une autre maladie auto-immune.

La physiopathologie de la néphropathie lupique de classe V est complexe et fait intervenir plusieurs mécanismes. Au même titre que les protéines EXT1/EXT2, la Neural Cell Adhesion Molecule 1 (NCAM1) et le Transforming Growth Factor Beta Receptor 3 (TGFB3) pourraient représenter deux autres antigènes glomérulaires cibles.

Le pronostic de la néphropathie lupique de classe V est généralement bon, les patients avec un immunomarquage glomérulaire positif pour l'EXT1/EXT2, semblent avoir un pronostic plus favorable que les patients avec un immunomarquage négatif.

La prise en charge de la néphropathie lupique de classe V repose sur l'utilisation de traitements antiprotéinuriques/antihypertenseurs, ainsi que sur l'utilisation de traitements immunosuppresseurs dans les formes néphrotiques, si la protéinurie reste abondante sous traitement antiprotéinurique à posologie maximale tolérée, ou en cas de dégradation de la fonction rénale (*cf.* PNDS lupus systémique).

3.7.2 Glomérulonéphrite extra-membraneuse secondaire à une maladie auto-immune

Des cas de GEM ont également été décrits en association avec des pathologies auto-immunes comme la thyroïdite d'Hashimoto, la sarcoïdose ou le syndrome de Gougerot-Sjögren (*cf.* annexe 6). Plus récemment, des cas de GEM associés à une polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) secondaire à des anticorps anti-contactin 1 (CNTN1) ont été identifiés. Bien qu'il s'agisse d'une maladie rare, la PIDC secondaire à des anticorps anti-CNTN1 semble être associée à une GEM dans près de 50 % des cas. Le dépistage de la protéinurie chez les patients présentant ce type de neuropathie doit donc être systématique.

La prise en charge des GEM secondaires à une maladie auto-immune repose sur l'utilisation de traitements symptomatiques antiprotéinuriques/antihypertenseurs ainsi que sur le traitement spécifique de la pathologie auto-immune causale.

3.7.3 Glomérulonéphrite extra-membraneuse secondaire à un médicament

De nombreux traitements ont été incriminés dans le développement de la GEM. Parmi ces traitements, les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont les plus fréquemment mis en cause (*cf.* annexe 6).

Il est important lors de l'interrogatoire de rechercher tous les traitements pris par le patient ainsi que toute automédication. La rémission de la maladie à l'arrêt du médicament suspecté est en faveur de son imputabilité. Cet effet secondaire doit être déclaré au réseau de pharmacovigilance et le médicament doit être définitivement évincé si l'imputabilité est confirmée.

3.7.4 Glomérulonéphrite extra-membraneuse secondaire à une infection

De nombreuses infections peuvent provoquer le développement d'une GEM. L'hépatite B (VHB) et l'hépatite C (VHC) sont les plus fréquemment impliquées. Les sérologies VHB, VHC, VIH (virus de l'immunodéficience humaine) et syphilis doivent donc être systématiquement réalisées lors du diagnostic de GEM (cf. annexe 7). Un bilan parasitologique doit être proposé chez les patients provenant de zones endémiques ou ayant voyagé dans une zone à risque. La prise en charge des GEM secondaires à une infection repose sur l'utilisation de traitements antiprotéinuriques/antihypertenseurs ainsi que sur le traitement spécifique de l'infection.

3.7.5 Glomérulonéphrite extra-membraneuse secondaire à un cancer

La GEM peut être associée à différents types de néoplasies solides ou hématologiques. L'incidence des cancers chez les patients atteints de GEM est statistiquement supérieure à celle de la population générale. Les néoplasies les plus fréquemment associées sont les cancers du poumon et de la prostate, avec un risque qui augmente avec l'âge et le tabagisme. D'autres cancers solides tels que les cancers digestifs (estomac, pancréas ou côlon) ou le cancer du sein et des hémopathies telles que le lymphome ont également été rapportés en association avec la GEM. Un dosage du PSA chez l'homme/une mammographie chez la femme et un scanner thoraco-abdomino-pelvien doivent donc être systématiquement réalisés au diagnostic de GEM (cf. annexe 7). Selon le terrain du patient et les points d'appel cliniques, il convient de discuter de la réalisation d'un TEP-Scanner et une fibroscopie œso-gastro-duodénale/coloscopie. Certains antigènes sont particulièrement associés à la GEM secondaire à un cancer, notamment NELL1 et THSD7A (cf. annexe 5.). Ainsi, chez les patients présentant des anticorps contre ces antigènes, il convient de réaliser un bilan approfondi à la recherche d'une néoplasie.

Dans l'étude GN-PROGRESS portant sur une cohorte de 240 patients atteints de GEM, 24 ont présenté un cancer au moment du diagnostic ou dans l'année qui a suivi. Parmi ces patients, 22 ont bénéficié d'un traitement spécifique de leur néoplasie dont 12 avec une rémission carcinologique complète. La rémission carcinologique a permis d'obtenir une rémission du syndrome néphrotique dans 9 de ces cas. Un autre résultat important de cette étude est d'avoir montré que l'on retrouvait, à l'analyse anatomopathologique de la biopsie rénale, un nombre important de cellules inflammatoires infiltrant les glomérules. Ce résultat suggère que la recherche d'un infiltrat endocapillaire permettrait de distinguer une GEM primitive d'une GEM secondaire à une néoplasie (cf. 3.6 Confirmation du diagnostic).

La prise en charge des GEM secondaires à une néoplasie repose sur l'utilisation de traitements antiprotéinuriques/antihypertenseurs ainsi que sur la prise en charge spécifique du cancer. Le traitement du cancer est essentiel car la rémission carcinologique aboutit très fréquemment à la rémission du syndrome néphrotique. En l'absence de rémission après l'obtention de la rémission carcinologique, la mise en place d'un traitement immunosuppresseur spécifique de la GEM doit être discutée dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

3.8 Évolution spontanée de la glomérulonéphrite extra-membraneuse

3.8.1 Glomérulonéphrite extra-membraneuse primitive

L'évolution naturelle de la maladie est très variable : environ un tiers des patients entrent spontanément en rémission, un tiers conservent une protéinurie de débit variable et peuvent présenter un certain degré d'insuffisance rénale, et un tiers évoluent vers une insuffisance rénale chronique sévère requérant la mise en dialyse ou la transplantation. En France selon le rapport REIN 2018, le taux d'incidence brut d'insuffisance rénale chronique terminale due à la GEM primitive était de 1,4 cas par million d'habitants (soit 0,8 % de toutes les causes d'insuffisance rénale chronique terminale).

3.8.2 Glomérulonéphrite extra-membraneuse secondaire

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

3.9 Évaluation de la sévérité /extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic

Au moment du diagnostic, il est important de rechercher la présence de complications aiguës qui pourraient compromettre le pronostic vital du patient. Les principales complications aiguës sont les complications thromboemboliques, les infections et l'altération de la fonction rénale (cf. 6.1 Complications aiguës). La présence d'une complication aiguë doit amener le médecin généraliste à demander une consultation spécialisée en urgence.

Le syndrome néphrotique, notamment s'il est compliqué d'une insuffisance rénale chronique, d'une hypertension artérielle ou d'une dyslipidémie, doit conduire à dépister les comorbidités cardio-vasculaires et métaboliques associées.

L'évolution de la maladie étant très hétérogène et les traitements immunosuppresseurs ayant des effets indésirables, il est important d'évaluer le risque de progression de la maladie rénale afin de proposer une prise en charge personnalisée du patient (pertinence et délai de mise en place du traitement immunosuppresseur).

Ainsi, les critères clinico-biologiques qui peuvent être utilisés dans l'évaluation du pronostic de la maladie sont :

- Le titre d'auto-anticorps dans la GEM associée au PLA2R1 ;
- L'étude de l'*epitope spreading* dans la GEM associée au PLA2R1 ;
- La fonction rénale ;
- Le niveau de protéinurie et d'albuminémie ;
- Et, la présence de complications en rapport avec le syndrome néphrotique.

L'*epitope spreading* désigne le développement d'une réponse immunitaire contre des épitopes distincts – C1 et C7 – de l'épitope dominant CysR. L'*epitope spreading* semble affiner le pronostic rénal, notamment chez les patients avec un titre d'anti-PLA2R1 modéré (entre 50 et 150 RU/mL avec le kit EUROIMMUN). L'étude de l'*epitope spreading* peut être réalisée dans le cadre de la recherche en adressant un tube sec au laboratoire d'Immunologie du Centre Hospitalier Universitaire de Nice (pour de plus amples informations : sni@chu-nice.fr).

L'annexe 8 présente les critères clinico-biologiques qui peuvent être utilisés pour répartir les patients en catégories de risque faible, modéré, élevé et très élevé de progression de la maladie rénale.

3.10 Recherche de contre-indications au traitement

Le bilan pré-thérapeutique et la conduite à tenir préalablement à l'administration de rituximab ou de cyclophosphamide/corticothérapie sont résumés dans les annexes 9 et 10.

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

- Élaborer un projet thérapeutique personnalisé ;
- Obtenir une rémission complète du syndrome néphrotique ;
- Identifier et traiter les complications aiguës ;
- Identifier et traiter les complications d'un syndrome néphrotique persistant ;
- Prévenir les rechutes ;
- Prévenir et traiter les complications à long terme liées aux effets secondaires des médicaments afin d'assurer le meilleur confort possible pour les patients qui ont des rechutes fréquentes.

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

- La prise en charge thérapeutique symptomatique est initiée par le médecin traitant et/ou le néphrologue dès la découverte du syndrome néphrotique ;
- La prise en charge thérapeutique spécifique est initiée par le néphrologue après confirmation du diagnostic de GEM ;
- Une prise en charge multidisciplinaire impliquant : médecin traitant, néphrologue, médecin du travail, infirmier, diététicien, psychologue et assistant social est recommandée.
- Le recours à des avis spécialisés peut être justifié selon les comorbidités du patient ou les complications de la maladie ;
- Un encadrement diététique et psychologique peut être nécessaire.

4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique¹ et autre)

Plusieurs spécialités pharmaceutiques mentionnées dans ce PNDS pour la prise en charge thérapeutique de l'enfant sont utilisées dans une indication ou des conditions d'utilisation non prévues dans l'AMM.

Il est rappelé que :

- La prescription de la spécialité est possible², en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, si l'indication (ou les conditions d'utilisation) a (ont) fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ou si le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient. Dans ce cas :
 - Le patient doit être informé du caractère hors AMM de la prescription, « de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, des risques encourus et des contraintes et bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament », des conditions de prise en charge par l'assurance maladie ;
 - La mention "Prescription hors autorisation de mise sur le marché" doit figurer sur l'ordonnance ;
 - La prescription doit être motivée dans le dossier médical du patient ;
- L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) peut s'appuyer sur le PNDS pour élaborer une RTU de la spécialité dans l'indication hors AMM, s'il n'existe pas d'alternative médicamenteuse appropriée³.

La spécialité peut faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'assurance maladie dans l'indication hors AMM, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis de la HAS, à

¹ Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique

² Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique

³ Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique.

condition qu'elle ait fait l'objet au préalable d'une RTU et que son utilisation soit indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation⁴.

Les actes, produits ou prestations non remboursés doivent également être signalés dans le PNDS. Les produits ou prestations non remboursés peuvent également faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'Assurance maladie, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis ou recommandation de la HAS et consultation de l'ANSM, s'il n'existe pas d'alternative appropriée et à condition que leur utilisation soit indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation⁵.

4.3.1 Traitements symptomatiques

Les mesures symptomatiques sont indispensables pour : (i) prévenir les complications en rapport avec le syndrome néphrotique (notamment les manifestations thromboemboliques ou infectieuses pouvant mettre en jeu le pronostic vital des patients) ; (ii) ralentir la dégradation de la fonction rénale ; et (iii) améliorer la qualité de vie des patients.

Le traitement symptomatique doit être initié dès le diagnostic de syndrome néphrotique et maintenu au minimum jusqu'à l'obtention de la rémission complète du syndrome néphrotique. Il doit comporter systématiquement : (i) un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 ; (ii) un diurétique ; et (iii) un régime pauvre en sel.

- **Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2)**

En raison de leur action néphroprotectrice, ces traitements doivent être prescrits en première intention et le plus précocement possible suivant le diagnostic de syndrome néphrotique. Ils réduisent la protéinurie et la pression artérielle sanguine. Ils doivent être introduits à posologie progressivement croissante jusqu'à la dose maximale tolérée (absence d'hypotension orthostatique et d'augmentation de la créatininémie > 30 %). Une surveillance du bilan biologique une semaine après chaque modification de posologie est nécessaire pour dépister une insuffisance rénale aiguë ou une hyperkaliémie. Les objectifs du traitement sont : (i) une réduction de la protéinurie à moins de 0,5 g/g ; et (ii) une pression artérielle équilibrée en automesure. L'association d'un IEC et d'un ARA2 n'a pas montré de bénéfice supplémentaire par rapport au traitement par IEC ou ARA2 seul en terme de protection cardiovasculaire ou rénale. De plus, la combinaison d'un IEC et d'un ARA2 est associée à un risque accru d'insuffisance rénale aiguë et d'hyperkaliémie. Chez les patients à haut risque cardio-vasculaire, un écho-doppler des artères rénales est préconisé avant l'introduction de ces traitements.

- **Diurétiques**

Les diurétiques de l'anse (furosémide ou bumétanide) sont utilisés en première intention pour rétablir l'euvolémie. La réponse au traitement est évaluée sur la variation quotidienne du poids. En cas de syndrome œdémateux ou d'hypertension artérielle réfractaire, l'adjonction d'un diurétique distal (modamide ou anti-aldostérone) et/ou d'un diurétique thiazidique (hydrochlorothiazide) doivent être discutés. L'administration parentérale du diurétique de l'anse (furosémide intraveineux) en hospitalisation est également possible en cas de syndrome œdémateux sévère réfractaire.

Après toute majoration de la posologie, une réévaluation clinique rapprochée ainsi qu'une surveillance biologique (pour dépister une hypokaliémie) sont nécessaires.

En plus de leur action sur la volémie, les diurétiques ont un effet synergique avec les IEC/ARA2 sur la réduction de la protéinurie. Il est donc recommandé d'introduire systématiquement un diurétique, en association avec un IEC ou ARA2 et au régime hyposodé, lors du diagnostic de syndrome néphrotique.

⁴ Article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale (CSS).

⁵ Article L. 162-17-2-1 du Code de la sécurité sociale (CSS)

- **Autres antihypertenseurs**

En cas d'hypertension artérielle, toutes les classes d'antihypertenseurs peuvent être utilisées, à condition de veiller à leurs contre-indications respectives. Cependant, l'utilisation d'un IEC ou d'un ARA2, du fait de leurs propriétés antiprotéinurique et néphroprotectrice, doit être envisagée en première intention.

- **Traitements hypolipémiants**

En cas de syndrome néphrotique associé à une augmentation du LDL-cholestérol, un traitement hypolipémiant doit être envisagé. L'objectif de traitement est déterminé en fonction du risque cardiovasculaire global (*cf. recommandations European Society of Cardiology 2019*).

- **Supplémentation en vitamine D**

Une carence en vitamine D doit être systématiquement recherchée et si nécessaire une supplémentation doit être instaurée.

- **Inhibiteurs du co-transporteur 2 du sodium/glucose**

Les inhibiteurs du co-transporteur 2 du sodium/glucose (iSGLT2), en association avec des inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone, se sont révélés efficaces chez les patients atteints de maladie rénale chronique et de macro-albuminurie (rapport albumine/créatinine urinaire > 300 mg/g) pour : (i) réduire l'albuminurie ; (ii) prévenir la progression de l'insuffisance rénale chronique ; et (iii) réduire la mortalité due aux événements cardio-vasculaires et rénaux. Il y a toutefois peu d'expérience de l'effet des iSGLT2 chez les patients ayant une protéinurie > 5 g/g et pas d'étude spécifique à large échelle dans les syndromes néphrotiques. Cependant, l'expérience de l'utilisation hors AMM des iSGLT2 dans le syndrome néphrotique des néphrologues du centre de référence encourage à les proposer aux patients néphrotiques notamment en cas d'échec de l'association IEC ou ARA2, diurétique et régime hyposodé. Après leur introduction, une réévaluation clinique rapprochée ainsi qu'une surveillance biologique sont nécessaires.

- **Anticoagulation**

Dans le contexte de GEM, une hypoalbuminémie profonde est associée à un risque important de complication thromboembolique et doit – en dessous de 25 g/L – motiver la mise en place d'une anticoagulation à dose curative. Ce taux de 25 g/L d'albuminémie est à moduler selon le risque thrombotique (Framingham Risk Score) et le risque hémorragique (*cf. infra*). L'anticoagulation est arrêtée dès que l'albumine plasmatique est supérieure à 25 g/L à 2 reprises à 7 jours d'intervalles.

La coumadine est la molécule de référence pour l'anticoagulation orale, ajustée par la mesure de l'INR. L'INR doit être maintenu entre 2 et 3. La surveillance de l'INR doit être régulière en début de traitement, en raison des modifications pharmacocinétiques observées au cours du syndrome néphrotique. Une surveillance clinique attentive est également nécessaire. L'instauration de la coumadine peut se faire sous couvert d'héparine (de bas poids moléculaire ou non fractionnée, selon le débit de filtration glomérulaire) en fonction du risque thrombotique. La tinzaparine (héparine de bas poids moléculaire) peut être utilisée chez les patients dont le débit de filtration glomérulaire estimé est inférieur à 30 ml/min/1,73 m².

Il existe peu de données sur l'utilisation des anticoagulants oraux directs (AOD) dans le syndrome néphrotique. Cependant, leur utilisation est de plus en plus fréquente. Parmi ces traitements, le dabigatran est à privilégier dans le syndrome néphrotique du fait de sa plus faible fixation à l'albumine, limitant le risque de surdosage en cas d'hypoalbuminémie profonde.

Il est important d'évaluer le risque hémorragique des patients avant l'instauration d'un traitement anticoagulant. Cette estimation peut se faire grâce à GNtools (www.med.unc.edu/gntools/bleedrisk.html). Ainsi, chez les patients à haut risque hémorragique, les antiagrégants plaquettaires peuvent être une alternative aux anticoagulants oraux.

Dans tous les cas, le traitement anticoagulant devra être interrompu avant la pratique d'une biopsie rénale. Les modalités d'interruption et de reprise sont déterminées selon le risque thromboembolique (cf. Recommandations de bonnes pratiques : ponction biopsie rénale dans le diagnostic des maladies rénales chez l'adulte. HAS 2022).

Outre le traitement anticoagulant s'il est indiqué, des mesures générales doivent être suivies pour tous les patients :

- Éviter l'immobilisation prolongée ;
- Utiliser des bas de contention ;
- Éviter la déplétion hydrosodée brutale au cours du traitement diurétique ;
- Corriger l'hypovolémie ;
- Éviter les perfusions, les ponctions artérielles ou veineuses et les poses de cathéters centraux inutiles.

4.3.2 Traitement curatif

• Définitions

Le syndrome néphrotique est défini par l'association d'une protéinurie > 3 g/24h (ou ratio protéinurie/créatininurie > 3 g/g ou 300 mg/mmol) et d'une hypoalbuminémie < 30 g/L.

La rémission clinique complète est définie par l'obtention d'une protéinurie $< 0,3$ g/24h (ou ratio protéinurie/créatininurie $< 0,3$ g/g ou 30 mg/mmol), une albuminémie > 30 g/L et une fonction rénale normale. La rémission clinique partielle est définie par l'obtention d'une protéinurie $< 3,5$ g/24h ou ratio protéinurie/créatininurie $< 3,5$ g/g ou 350 mg/mmol) avec une diminution de plus 50 % par rapport au pic de protéinurie, accompagné d'une augmentation de l'albuminémie et d'une fonction rénale stable.

La rechute clinique est définie comme la réapparition du syndrome néphrotique chez un patient précédemment en rémission.

Chez un patient présentant des auto-anticorps, la réponse immunologique est définie comme la décroissance du titre d'auto-anticorps et la rémission immunologique comme la négativation des auto-anticorps. La rechute immunologique est définie comme la réascension du titre d'auto-anticorps après l'obtention d'une rémission immunologique.

• Prise en charge de la glomérulonéphrite extra-membraneuse primitive

Étant donné que la rémission clinique spontanée est relativement fréquente au cours de la GEM primitive et que le traitement immunosuppresseur peut avoir des effets indésirables, il est important d'évaluer le risque de progression de la maladie rénale avant de décider de recourir à un traitement immunosuppresseur. L'annexe 8 présente les critères qui peuvent être utilisés pour catégoriser les patients atteints de GEM primitive en risque faible, modéré, élevé et très élevé de progression de la maladie rénale.

Les patients ayant un débit de filtration glomérulaire normal et une protéinurie non néphrotique ont un bon pronostic. Ces patients ont également un faible risque de complications thromboemboliques et présentent peu de symptômes. Ils peuvent être pris en charge avec un traitement symptomatique seul.

Chez les patients présentant un syndrome néphrotique actif et un risque faible ou modéré de progression de la maladie rénale, il est raisonnable d'introduire un traitement symptomatique à dose maximale tolérée pendant les 6 premiers mois sans traitement immunosuppresseur. Si le syndrome néphrotique persiste à 6 mois, un traitement immunosuppresseur doit être introduit. Les patients ayant des niveaux élevés de protéinurie ou d'auto-anticorps anti-PLA2R1 doivent bénéficier d'une réévaluation plus précoce, dès 3 mois. En cas d'augmentation de la protéinurie et/ou de baisse de l'albuminémie et/ou d'augmentation du titre d'auto-anticorps, un traitement immunosuppresseur peut être initié dès 3 mois.

Chez les patients présentant un syndrome néphrotique actif et un risque élevé ou risque très élevé de progression de la maladie rénale, un traitement immunosuppresseur doit être envisagé immédiatement en association au traitement symptomatique. Après discussion avec un centre de référence, un traitement par rituximab peut être envisagé immédiatement chez les patients présentant un *epitope spreading* ou un titre d'anticorps élevé (> 150 RU/mL). Ce protocole de prise en charge est actuellement en cours d'évaluation dans un PHRC national (étude PMMN NCT03804359).

Un traitement immunosuppresseur doit également être envisagé immédiatement en cas de détérioration rapide de la fonction rénale d'allure organique ou de complication aiguë mettant en jeu le pronostic vital.

Chez les patients présentant une complication aiguë ne mettant pas en jeu le pronostic vital, la prise en charge repose sur le traitement de cette complication (traitement anticoagulant en cas de complication thromboembolique ou traitement de l'infection) en association au traitement symptomatique seul.

Les traitements immunosuppresseurs actuellement recommandés sont : (i) le rituximab (hors AMM) ; (ii) le cyclophosphamide en association à une corticothérapie pendant six mois (hors AMM) ; ou (iii) un traitement à base d'inhibiteur de la calcineurine pendant au moins six mois (hors AMM) (cf. annexe 11). Nous recommandons d'utiliser le rituximab en première intention. Les inhibiteurs de la calcineurine sont associés à un risque plus élevé de rechute du syndrome néphrotique à l'arrêt du traitement et doivent être réservés aux patients à risque faible ou modéré de progression de la maladie rénale, en l'absence d'accès au rituximab. Le rituximab et le cyclophosphamide en association à une corticothérapie sont à privilégier chez les patients à risque élevé ou très élevée de progression de la maladie rénale. Le cyclophosphamide est associé à de fréquents effets secondaires graves à court et à long terme. Ainsi, nous recommandons de limiter l'utilisation du cyclophosphamide aux seuls cas où le rituximab ne peut pas être employé.

Dans tous les cas, le traitement symptomatique antiprotéinurique/antihypertenseur doit être instauré à posologie maximale tolérée afin de limiter la fuite urinaire de rituximab.

- **Suivi de la réponse thérapeutique**

La réponse au traitement immunosuppresseur doit être évaluée dès 3 mois puis tous les 3 mois tant que le syndrome néphrotique est actif (cf. 5 Suivi). La surveillance régulière du titre d'auto-anticorps est importante pour apprécier la réponse immunologique au traitement.

- **Cas particulier de la glomérulonéphrite extra-membraneuse sans auto-anticorps identifié**

La prise en charge thérapeutique de la GEM primitive sans auto-anticorps identifié ne diffère pas de la prise en charge de la GEM primitive précédemment décrite.

Cependant, le suivi de la réponse thérapeutique est plus compliqué et repose uniquement sur la surveillance de la protéinurie et de l'albuminémie. Ainsi, afin de pouvoir évaluer la réponse au traitement immunosuppresseur, il est recommandé de ne pas introduire de traitement symptomatique antiprotéinurique/antihypertenseur simultanément à ce dernier. L'optimisation du traitement symptomatique doit donc être réalisée autant que possible en amont ou à distance de l'introduction du traitement immunosuppresseur.

- **Prise en charge personnalisée**

Le suivi régulier du titre d'anticorps anti-PLA2R1 permet une prise en charge thérapeutique personnalisée (cf. annexes 12 et 13). Chez les patients ne présentant pas de réponse immunologique (diminution significative du titre d'auto-anticorps) au traitement immunosuppresseur, des traitements supplémentaires peuvent être proposés. Chez les patients traités par rituximab, la surveillance du taux sérique résiduel de rituximab 3 mois après son injection peut également être utile pour guider la prise en charge thérapeutique (cf. annexe 13). Dans les cas complexes, il est recommandé de se rapprocher d'un centre de référence.

Bien qu'il y ait moins de données concernant l'intérêt de surveiller les anticorps anti-THSD7A, nous recommandons d'appliquer le même protocole de prise en charge personnalisée qu'avec les anticorps anti-PLA2R1.

- **Prise en charge de la rechute du syndrome néphrotique**

La prise en charge des rechutes cliniques après un traitement immunosuppresseur de première intention est résumée dans l'annexe 14. En cas de rechute survenant après un traitement par rituximab, il convient de rechercher la présence d'anticorps anti-rituximab. La présence d'anticorps anti-rituximab doit inciter à utiliser un traitement immunosuppresseur autre que le rituximab (par exemple, un anti-CD20 humanisé comme l'obinutuzumab). Pour plus d'informations concernant la procédure de recherche des anticorps anti-rituximab, veuillez contacter le centre de référence.

La rechute immunologique précède le plus souvent la rechute clinique, elle doit conduire à une surveillance étroite du patient afin de détecter précocement une rechute clinique qui ferait discuter une nouvelle ligne thérapeutique (*cf.* annexe 14).

- **Prise en charge de la glomérulonéphrite extra-membraneuse réfractaire au traitement de première ligne**

La GEM réfractaire peut être définie par l'absence de rémission clinique et immunologique après 6 mois d'un traitement immunosuppresseur de première ligne bien conduit. En l'absence de rémission clinique à 6 mois, la GEM ne doit pas être considérée comme réfractaire s'il existe une rémission immunologique. En effet, la rémission immunologique précède le plus souvent la rémission clinique. Il est donc conseillé d'attendre environ 3 à 6 mois après la rémission immunologique avant d'évaluer la réponse clinique au traitement. En cas de rémission immunologique sans rémission clinique une optimisation du traitement symptomatique est nécessaire. En cas de GEM réfractaire, il convient de vérifier l'observance thérapeutique avant d'intensifier le traitement immunosuppresseur. La prise en charge de la GEM réfractaire au traitement immunosuppresseur de première ligne est résumée dans l'annexe 15. Dans tous les cas, il est recommandé de se rapprocher d'un centre de référence.

En cas de GEM réfractaire au rituximab, les anticorps anti-rituximab doivent être recherchés. La présence d'anticorps anti-rituximab doit inciter à utiliser un traitement immunosuppresseur autre que le rituximab (par exemple, un anti-CD20 humanisé comme l'obinutuzumab). En l'absence d'anticorps anti-rituximab, un nouveau traitement par rituximab peut être proposé en association avec une optimisation du traitement antiprotéinurique/antihypertenseur afin de limiter la fuite urinaire du rituximab ; l'ajout d'inhibiteur de la calcineurine peut également être discuté avec un centre de référence. Il est recommandé de réaliser une mesure du taux sérique résiduel de rituximab 3 mois après son injection afin de repérer les patients sous-dosés qui pourraient bénéficier d'un nouveau traitement précoce par rituximab (*cf.* annexe 13).

Si la protéinurie persiste, alors que l'albumine sérique augmente et que les auto-anticorps sont négatifs, il faut envisager l'évolution vers des lésions de hyalinose segmentaire et focale secondaire. Chez ces patients, une biopsie rénale doit être discutée pour documenter une GEM active, et la différencier de lésions chroniques, avant d'intensifier le traitement curatif.

- **Prise en charge de la glomérulonéphrite extra-membraneuse secondaire**

La prise en charge thérapeutique de la GEM dépend de son étiologie. Le traitement de la GEM secondaire repose sur la prise en charge de la maladie causale et sur un traitement symptomatique.

4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie

4.4.1 Éducation thérapeutique

Un programme d'éducation thérapeutique est organisé par le Centre de Référence Maladies Rares du Syndrome Néphrotique Idiopathique (CRMRI SNI). Il peut être proposé à tous les patients et à leurs aidants à tout moment de leur prise en charge.

Après la signature d'un consentement à la participation au programme d'éducation thérapeutique, celui-ci débute par un entretien individuel réalisé avec un membre du centre de référence. Cet entretien individuel a pour objectifs de connaître les besoins ainsi que les attentes du patient afin de lui proposer un suivi personnalisé. Suite à cet entretien et après inscription du patient, des ateliers collectifs sont proposés. Les patients et les aidants peuvent assister aux ateliers en présentiel au Centre Hospitalier Universitaire de Nice ou à distance en vidéoconférence. L'objectif est de permettre au patient de comprendre sa maladie et son traitement afin de le rendre acteur de sa prise en charge et de son suivi. Cela facilite également le dialogue avec les professionnels de santé.

Ce programme fait intervenir plusieurs professionnels de santé (néphrologues, immunologistes, infirmiers, médecins du travail, pharmaciens et diététiciens) ainsi que des patients ressource.

Toutes les informations nécessaires à l'inscription des patients sont disponibles sur le site du centre de référence www.crmrsni-nice.fr.

4.4.2 Modification de mode de vie

La présence d'un syndrome néphrotique impose – en association aux traitements symptomatiques – la mise en place de mesures hygiéno-diététiques :

- Un sevrage tabagique ;
- Une pratique d'une activité physique régulière, adaptée à l'état de santé du patient ;
- Un apport limité en sel (de 4 à 6 g/24h) ;
- Un apport énergétique suffisant (30 à 35 kcal/kg/j) afin de prévenir la dénutrition ;
- Un apport normoprotidique (1 g/kg/j)
- Les régimes hyper- ou hypoprotidiques ne sont pas recommandés ;
- Un apport limité en cholestérol et graisses saturées et enrichi en graisses insaturées ;
- Si une corticothérapie à forte dose est employée, des mesures supplémentaires spécifiques doivent être prises pour prévenir ses effets secondaires.

Les conseils hygiéno-diététiques sont réévalués à chaque consultation et seront nécessaires tant que persiste le syndrome néphrotique. L'intervention d'un(e) diététicien(ne) peut être nécessaire si le patient est en incapacité d'adapter seul son mode de vie. Un soutien psychologique est parfois nécessaire.

4.4.3 Prise en charge sociale et rôle de la médecine du travail

La GEM peut représenter pour le patient une cause non négligeable de désinsertion professionnelle du fait de sa symptomatologie et des contraintes liées à certains traitements. Il est important que ce dernier puisse consulter son médecin du travail afin de mettre en place les aménagements nécessaires, ou éventuellement d'envisager une reconversion professionnelle vers une activité plus adaptée à son état de santé.

Pour lutter contre la perte d'emploi, plusieurs aides médico-sociales existent :

- La Reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé (RQTH) ;
- Le Temps Partiel Thérapeutique (TPT) ;
- L'invalidité ;
- La reconnaissance d'une maladie professionnelle, dans le cas où une exposition professionnelle aurait directement causé la maladie et entraîné une incapacité permanente (IP) d'au moins 25 %.

Par ailleurs, la recherche d'une néphrotoxicité parmi les expositions professionnelles du patient est une étape essentielle afin de prévenir une aggravation de la maladie. Ainsi, il est important que le patient informe son médecin du travail de l'existence de sa néphropathie pour que les mesures nécessaires soient prises (équipements de protection, aménagements de poste, changement de poste, suivi adapté).

4.5 Recours aux associations de patients

Les associations de patients ont plusieurs rôles :

- Elles organisent l'information des patients et de leurs proches en publiant des documents d'information et en organisant des réunions d'information avec la participation des professionnels de la santé ;
- Elles créent des lieux de rencontre et de solidarité entre les patients, qui leur permettent d'échanger leurs expériences de la maladie ;
- Elles œuvrent auprès des pouvoirs publics afin d'améliorer la prise en charge des patients ainsi que leur qualité de vie ;
- Elles représentent les patients dans les diverses institutions dédiées à la santé ;
- Elles peuvent – dans leur domaine d'intérêt – contribuer au développement et au financement de la recherche sur les maladies et les traitements.

Il existe plusieurs associations de patients dans le domaine des maladies rénales comme : France Rein, Renaloo et l'Association des Malades d'un Syndrome Néphrotique (AMSN). Il n'existe pas d'association de patients spécifique à la GEM.

5 Suivi

La surveillance clinique et paraclinique, le rythme, l'organisation du suivi entre néphrologue et médecin généraliste, dépendent du profil évolutif de la GEM. Le suivi dépend également des comorbidités associées et des éventuels risques iatrogènes.

5.1 Objectifs

- Surveiller la réponse à la prise en charge initiale et discuter éventuellement l'introduction d'un traitement immunosuppresseur ;
- S'assurer de l'observance aux traitements et aux mesures hygiéno-diététiques ;
- Surveiller la survenue des rechutes ;
- Surveiller la survenue de complications liées au syndrome néphrotique ou aux traitements ;
- Préserver le maintien de la qualité de vie et de l'intégration socio-professionnelle.

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le suivi du patient atteint de GEM doit être assuré conjointement par le néphrologue et le médecin traitant. D'autres professionnels de santé peuvent être impliqués selon les comorbidités du patient ou les complications de la maladie.

5.3 Rythme et contenu des consultations

En cas de syndrome néphrotique actif, une consultation trimestrielle est nécessaire. En cas de rémission clinique complète un suivi annuel ou semestriel est recommandé, plus fréquemment en cas rémission partielle ou d'altération de la fonction rénale.

5.4 Examens complémentaires

5.4.1 Surveillance clinique

- Poids ;
- Pression artérielle (une automesure tensionnelle à domicile est également encouragée) ;
- Volémie.

5.4.2 Surveillance biologique

- Protéinurie (rapport protéinurie/créatininurie sur échantillon d'urine matinal ou protéinurie des 24h) ;
- Albuminurie ;
- Albuminémie et protidémie ;
- Créatininémie ;
- Ionogramme sanguin ;
- 25-hydroxyvitamine-D ;
- Cytologie urinaire ou bandelette urinaire (pour la recherche d'une hématurie) ;
- Numération formule sanguine ;
- Bilan lipidique.

5.4.3 Immunomonitoring

- Surveillance des anticorps anti-PLA2R1 ou anti-THSD7A, (trimestrielle en cas de syndrome néphrotique actif et semestrielle ou annuelle en cas de rémission clinique) (non remboursée en laboratoire de ville) ;
- En cas de GEM associée à des anticorps anti-PLA2R1, l'étude de l'*epitope spreading* est également encouragée et apporte des informations complémentaires concernant le pronostic ;
- En cas de traitement par rituximab, il est recommandé de réaliser régulièrement un phénotypage lymphocytaire T-B-NK afin de pouvoir suivre la cinétique de la numération des cellules CD19⁺. La recherche d'anticorps anti-rituximab doit être effectuée en cas de résistance au traitement par rituximab ou de rechute du syndrome néphrotique après un traitement par rituximab (cf. annexe 14 et 15). La surveillance du taux sérique résiduel de rituximab 3 mois après son injection peut également être utile pour guider la prise en charge thérapeutique (cf. annexe 13) ;
- En cas de traitement par un inhibiteur de la calcineurine, le suivi des taux sériques résiduels doit être réalisé (cf. annexe 11).

6 Complications

6.1 Complications aiguës

6.1.1 Complications thromboemboliques

Les complications thrombotiques ont une incidence accrue au cours du syndrome néphrotique et notamment de la GEM. Les complications thrombotiques surviennent préférentiellement dans les premiers mois et peuvent affecter n'importe quel territoire, essentiellement veineux mais parfois artériel. Les thromboses veineuses peuvent se compliquer d'embolie pulmonaire. L'hypercoagulabilité est liée à la fuite urinaire des facteurs anticoagulants et à la synthèse accrue des facteurs procoagulants. D'autres facteurs peuvent également s'ajouter : hypoalbuminémie, protéinurie, inflammation, déplétion hydrosodée brutale, voies veineuses...

Deux formes particulières de thrombose veineuse peuvent survenir : (i) la thrombose d'une ou des deux veines rénales (douleur lombaire uni ou bilatérale, hématurie macroscopique et parfois insuffisance rénale aiguë), particulièrement fréquente au cours de la GEM, identifiée à l'échodoppler, l'IRM ou au scanner avec injection de produit de contraste; et (ii) la thrombose veineuse cérébrale (céphalée, crise d'épilepsie, déficit neurologique focal voire trouble de la conscience), identifiée à l'IRM ou au scanner avec injection de produit de contraste.

Le traitement préventif des complications thromboemboliques est discuté dans le chapitre 4.3.1 Traitements symptomatiques.

Le traitement curatif d'une thrombose veineuse ou d'une embolie pulmonaire se fait selon les modalités habituelles (héparine et traitement anti-vitamine K (AVK) avec un objectif d'INR entre 2-3 ou anticoagulants oraux directs). L'équilibration du traitement AVK peut être difficile en raison de la liaison de l'AVK à l'albumine. Parmi les anticoagulants oraux directs, le dabigatran est à privilégier dans le syndrome néphrotique du fait de sa plus faible fixation à l'albumine. Le traitement curatif d'une thrombose artérielle se fait également selon les modalités habituelles (embolectomie ou héparine +/- associée à l'aspirine).

6.1.2 Complications infectieuses

La susceptibilité aux infections, notamment aux bactéries encapsulées (Pneumocoque, Haemophilus, Klebsielle), résulte d'une diminution de l'immunité cellulaire et humorale (fuite urinaire des immunoglobulines), fréquente dans le syndrome néphrotique. Cette susceptibilité peut être exacerbée par les traitements immunosuppresseurs. La prise en charge préventive des infections repose sur la mise à jour des vaccinations (*cf.* annexe 16) ; l'antibioprophylaxie systématique n'est pas indiquée. Cependant, un traitement prophylactique de la pneumocystose doit être systématique en cas de traitement par cyclophosphamide/corticothérapie et peut se discuter en cas de traitement par rituximab. Les médicaments immunosuppresseurs contre-indiquent les vaccins vivants.

6.1.3 Insuffisance rénale aiguë

Elle est relativement rare au cours de la GEM et peut être liée essentiellement à 3 mécanismes : (i) insuffisance rénale aiguë fonctionnelle par hypovolémie relative, fréquente à la phase initiale d'un syndrome néphrotique ; (ii) nécrose tubulaire aiguë dans les situations associées à une hypovolémie sévère et prolongée ; et (iii) thrombose uni ou bilatérale des veines rénales. Le traitement est symptomatique en cas d'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle ou de nécrose tubulaire aiguë. En cas de thrombose uni ou bilatérale des veines rénales, un traitement anticoagulant doit être introduit. Des séances de dialyse peuvent être transitoirement nécessaires.

6.2 Complications chroniques

6.2.1 Insuffisance rénale chronique

L'insuffisance rénale chronique peut être liée à : (i) l'évolution péjorative de la GEM (notamment via l'apparition de lésions fibreuses) ; (ii) la néphrotoxicité de la protéinurie ; (iii) la néphrotoxicité de l'hypertension artérielle ; et (iv) éventuellement la néphrotoxicité des médicaments immunosuppresseurs (essentiellement pour les inhibiteurs de la calcineurine). L'utilisation de traitements néphroprotecteurs est donc essentielle afin de contrôler la protéinurie et la pression artérielle. Il est indispensable d'informer le patient des précautions relatives à l'utilisation des traitements néphrotoxiques, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

6.2.2 Dyslipidémie

La dyslipidémie est une complication fréquente du syndrome néphrotique chronique, elle est liée à une augmentation de la production des lipoprotéines au niveau hépatique et à une diminution de leur catabolisme. La dyslipidémie est associée à une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires. La sévérité de la dyslipidémie est corrélée à la sévérité du syndrome néphrotique. En raison des répercussions de la dyslipidémie sur le pronostic cardiovasculaire, il est recommandé d'introduire un traitement par statines (ou une autre classe d'hypolipémiant) en cas de syndrome néphrotique prolongé. Une évaluation diététique des apports lipidiques sera souvent également nécessaire. Il faudra surveiller l'apparition de myalgies sous statine et le cas échéant doser le taux de créatine phospho-kinase (CPK). Une augmentation significative des CPK nécessite un arrêt du traitement et l'introduction à distance d'une autre classe de traitement hypolipémiant.

6.2.3 Hypertension artérielle

Elle est relativement fréquente au cours de la GEM. Sa prise en charge repose sur l'utilisation d'un traitement incluant en première ligne un inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone ainsi qu'un diurétique associé à un régime pauvre en sel. L'objectif est d'avoir une pression artérielle équilibrée en automesure.

6.2.4 Dénutrition

Du fait de la fuite urinaire des protéines, la dénutrition protidique est fréquente au cours des syndromes néphrotiques chroniques. Le régime alimentaire ne doit donc pas être trop strict. Un régime « normal » en protéines, apportant autour de 1 g/kg/j de protéines est généralement suffisant.

6.2.5 Augmentation de la fraction libre des médicaments liés à l'albumine

La baisse de l'albumine sérique est directement responsable de l'augmentation de la fraction libre des médicaments liant l'albumine (AVK, statines...). Le risque de surdosage et d'effet toxique est alors augmenté.

6.2.6 Carence en vitamine D

Le syndrome néphrotique est également une situation à haut risque de carence en vitamine D, indépendamment de l'altération de la fonction rénale. En effet, la protéinurie s'accompagne d'une fuite urinaire de *vitamin D binding protein* (DBP) elle-même à l'origine d'une fuite urinaire de 25-hydroxyvitamine D.

6.3 Complications liées aux traitements

Les principales complications liées aux traitements sont présentées dans l'annexe 17. Leurs modalités de prise en charge (prévention, traitement, suivi) ne diffèrent pas des modalités habituelles et ne sont pas abordées dans ce PNDS.

7 Transplantation rénale

7.1 Récidive de glomérulonéphrite extra-membraneuse sur greffon rénal

La récidive de GEM primitive sur greffon rénal survient dans environ 30 à 50 % des cas. Cette fréquence varie selon le type d'anticorps causal, elle est plus élevée en cas de GEM associée aux anticorps anti-PLA2R1. Il existe deux pics de récidive : (i) précocement dans les 6 premiers mois suivant la transplantation rénale ; et (ii) tardivement, 5 ans après la transplantation rénale. La récidive peut, en absence de traitement, avoir un impact sur la fonction et la survie du greffon, il est donc important de la diagnostiquer et de la prendre en charge précocement.

7.1.1 Bilan pré-transplantation

Si l'étiologie de la GEM n'est pas clairement établie avant la transplantation rénale, il est essentiel de déterminer si elle est associée aux anticorps anti-PLA2R1. Dans ce cas, il convient de rechercher les anticorps anti-PLA2R1 dans un sérum ancien ou récent, et/ou de réaliser a posteriori un immunomarquage de l'antigène PLA2R1 sur la biopsie de rein natif réalisée au diagnostic initial. Chez les patients atteints de GEM associée aux anticorps anti-PLA2R1, l'absence d'anticorps au moment de la transplantation est associée à un risque faible de récidive. Au contraire, la présence d'anticorps anti-PLA2R1 circulants avant la transplantation est associée à un risque plus élevé de récidive. Ainsi, le dosage des anticorps anti-PLA2R1 doit être effectué chez tous les patients aux antécédents de GEM associée aux anticorps anti-PLA2R1 en attente d'une transplantation rénale. Un traitement par rituximab peut se discuter au moment de l'inscription sur liste s'il existe des anticorps anti-PLA2R1 circulants.

Pour les GEM primitives impliquant d'autres auto-anticorps, tels que les anticorps anti-THSD7A, il n'existe à ce jour pas de donnée sur leur signification pronostique en pré-transplantation. Cependant il est probable que la présence d'anticorps circulants soit également associé à un risque plus élevé de récurrence sur le greffon.

7.1.2 Traitement préventif de la récurrence

La transplantation rénale doit être réalisée, si possible, en période de rémission immunologique afin de limiter le risque de récurrence sur greffon. En l'absence d'un essai contrôlé randomisé, le traitement d'induction est laissé à la discrétion du centre prescripteur et doit être discuté au regard des caractéristiques et facteurs de risque de la transplantation.

7.1.3 Suivi post- transplantation

Le dosage des anticorps anti-PLA2R1 doit être réalisé régulièrement (tous les 1 à 3 mois pendant 6 à 12 mois puis tous les 6 à 12 mois) afin d'identifier et prendre en charge précocement les patients qui présentent une récurrence de GEM. Le risque de récurrence est d'autant plus important que les anticorps anti-PLA2R1 persistent au cours du suivi.

Pour les GEM primitives impliquant d'autres auto-anticorps, tels que les anticorps anti-THSD7A, il n'existe à ce jour pas de donnée sur la pertinence de leur dosage dans le suivi post-transplantation. Cependant nous recommandons d'appliquer le même suivi que pour les GEM associées aux anticorps anti-PLA2R1.

Dans tous les cas, la protéinurie doit être contrôlée de manière rapprochée (au minimum mensuellement la première année post-transplantation).

L'indication d'une biopsie systématique du greffon entre 3 et 12 mois après la transplantation dépend des centres. Toutefois, une biopsie systématique du greffon doit être discutée chez les patients avec une histoire de récurrences multiples et des anticorps anti-PLA2R1 circulants. Dans ce cas, elle permettrait de détecter et de traiter précocement une récurrence infra-clinique.

7.1.4 Diagnostic de la récurrence

La récurrence de GEM sur greffon doit être suspectée s'il apparaît une protéinurie glomérulaire. Dans ce cas, une biopsie du greffon avec un immunomarquage du PLA2R1 et une recherche des anticorps anti-PLA2R1 circulants doivent être réalisées.

7.1.5 Traitement de la récurrence

Le traitement de la récurrence de GEM sur le greffon doit comporter une optimisation du traitement symptomatique avec notamment un traitement anti-protéinurique à dose maximale tolérée (cf. 4.3.1 Traitements symptomatiques). L'indication de renforcer ou d'introduire un traitement immunosuppresseur est controversée. En cas de récurrence infraclinique, le renforcement des inhibiteurs de la calcineurine peut se discuter. En cas de titre élevé d'anticorps anti-PLA2R1, et/ou de protéinurie > 1 g/g et/ou d'altération de la fonction rénale en rapport avec la GEM, nous recommandons l'adjonction précoce d'un traitement par rituximab, associée à une optimisation du traitement symptomatique. Cette stratégie peut nécessiter une surveillance en hospitalisation. La dose de rituximab à utiliser dans cette population n'a pas été évaluée. A la suite du traitement, les anticorps anti-PLA2R1 doivent être monitorés pour évaluer l'efficacité du traitement. En cas de résistance au rituximab, il convient de se référer à la prise en charge de la GEM réfractaire sur reins natifs (cf. annexe 15).

7.2 Glomérulonéphrite extra-membraneuse *de novo* sur greffon rénal

Une authentique GEM peut survenir sur le greffon en l'absence d'antécédent de GEM primitive ou secondaire sur les reins natifs du patient, on parle alors de GEM *de novo*. Des données convergentes suggèrent que ces GEM *de novo* pourraient être une forme d'expression de la réponse allo-immune humorale du receveur.

Cliniquement, le pronostic de la GEM *de novo* est moins bon que celui des récurrences sur greffon de GEM primitive avec une incidence de perte de greffon estimée à 11,7 pour 100 personnes-année. La prise en charge à ce jour n'est pas codifiée. Elle se résume le plus souvent à la prise en charge du rejet humoral chronique, pour lequel aucune option thérapeutique n'a prouvé son efficacité.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le P^r Barbara Seitz-Polski et le D^r Maxime Teisseire, 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 Rigothier, néphrologue, Bordeaux ;
- P^r Barbara Seitz-Polski, néphrologue-immunologiste, Nice ;
- D^r Maxime Teisseire, 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 Teisseire, 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.

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

Annexe 2. Coordonnées des centres de référence et des associations de patients

Centres de Référence Maladies Rares du Syndrome Néphrotique Idiopathique (CRMR SNI) :

Site internet : www.filiereorkid.com/crmr_sni/

- **CRMR SNI Centre Hospitalier Universitaire de Nice**

Responsable : P^r Barbara Seitz-Polski

Hôpital Pasteur

30 Voie Romaine, CS 51069 - 06001 Nice Cedex 1

Tel : 04 92 03 79 17 - Fax : 04 92 03 86 32

Email : sni@chu-nice.fr

Site internet : www.crmrsni-nice.fr

- **CRMR SNI Centre Hospitalier Universitaire Henri-Mondor**

Responsable : P^r Vincent Audard

Hôpital Henri-Mondor AP-HP

1 Rue Gustave Eiffel, 94000 Créteil

Tel : 01 49 81 24 59 - Fax : 01 49 81 24 52

Email : vincent.audard@aphp.fr

- **CRMR SNI Centre Hospitalier Universitaire Necker**

Responsable : P^r Bertrand Knebelmann

Hôpital Necker AP-HP

149 Rue de Sèvres, 75015 Paris

Tel : 0144495461 - Fax : 0144495450

Email : bertrand.knebelmann@aphp.fr

- **CRMR SNI Centre Hospitalier Universitaire Robert Debré**

Responsable : D^r Claire Dossier

Hôpital Robert Debré AP-HP

48 Bd Sérurier, 75019 Paris

Tel : 01 40 03 20 00 - Fax : 01 40 03 24 68

Email : claire.dossier@aphp.fr

- **CRMR SNI Centre Hospitalier Universitaire Tenon**

Responsable : P^r Jean Jacques Boffa

Hôpital Tenon AP-HP

4 Rue de la Chine, 75020 Paris

Tel : 01 56 01 60 29 - Fax : 01 56 01 69 99

Email : jean-jacques.boffa@aphp.fr

Associations de patients :

- **France REIN :**

www.francerein.org

- **Renaloo :**

<https://renaloo.com>

- **Association des Malades d'un Syndrome Néphrotique (AMSN) :**

<https://amsn.ambitionrecherche.fr>

Réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) :

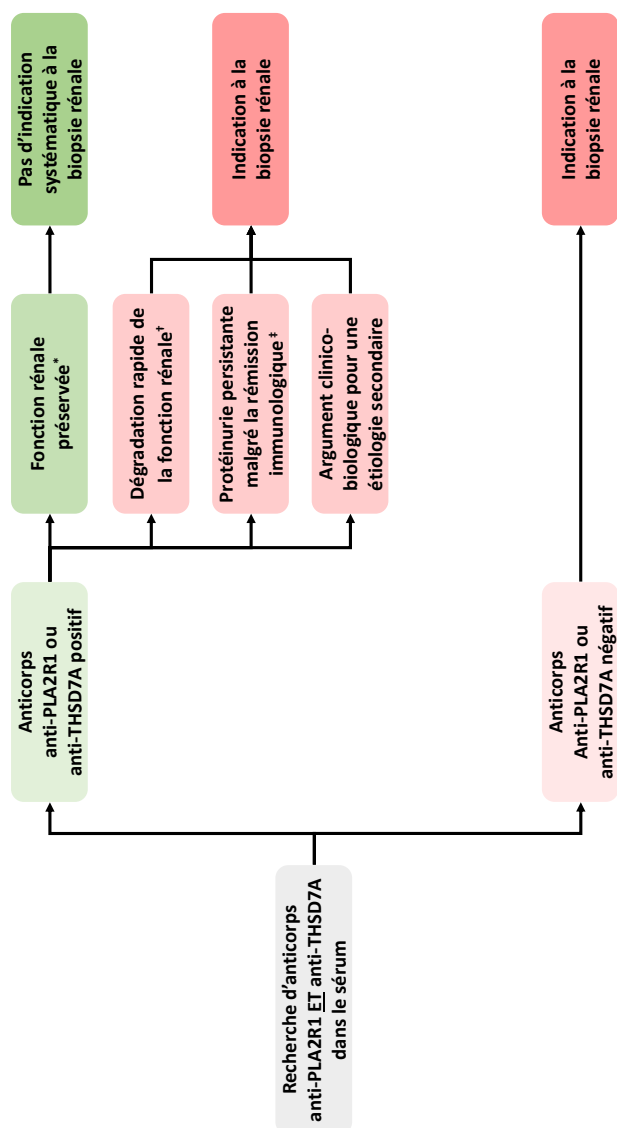
- **RCP nationale :**

Une RCP nationale est organisée mensuellement par le Centre de Référence Maladies Rares du Syndrome Néphrotique Idiopathique. Toutes les informations relatives à ces RCP sont disponibles sur le site internet de la filière ORKID (<https://www.filiereorkid.com/rcp-nationales-orkid/>).

- **RCP régionale :**

Une RCP régionale est également organisée deux fois par mois par le Centre de Référence Maladies Rares du Syndrome Néphrotique Idiopathique du CHU de Nice (<https://www.crmrsni-nice.fr/espace-professionnel/rcp/>).

Annexe 3. Procédure diagnostique de la glomérulonéphrite extra-membraneuse en cas de syndrome glomérulaire



La décision de réaliser une biopsie rénale doit être prise après avoir considéré les risques associés à la procédure et informé le patient.

* Débit de filtration glomérulaire estimé > 60 ml/min/1,73m²

† Insuffisance rénale organique

‡ La persistance d'une protéinurie malgré l'obtention d'une rémission immunologique doit conduire à réaliser une biopsie rénale pour faire la différence entre une GEM active et une évolution vers une hyalinose segmentaire et focale secondaire

Abréviations : GEM, glomérulonéphrite extra-membraneuse ; PLA2R1, récepteur de la phospholipase A2 de type 1 ; THSD7A, thrombospondine de type 1 contenant le domaine 7A.

Annexe 4. Modèle de compte-rendu d'anatomopathologie pour le diagnostic de glomérulonéphrite extra-membraneuse

1 Contexte clinique

2 Matériel examiné

- Nombre de fragments
- Taille des fragments
- Localisation cortico/médullaire

3 Microscopie optique

3.1 Glomérules

- Nombre de glomérules
- Pourcentage de glomérules scléreux
- Aspect de la membrane basale glomérulaire (*normal, épaissie, spiculée, chainettes*)
- Aspect du mésangium
- Prolifération cellulaire (*mésangiale, endocapillaire ou extracapillaire ; préciser le type cellulaire et le nombre de glomérules atteints*)
- Présence de lésions de hyalinose segmentaire et focale (*préciser le nombre de glomérules atteints*)

3.2 Tubules

- Présence de lésions de nécrose tubulaire aiguë (*préciser la sévérité des lésions*)
- Présence de lésions d'atrophie tubulaire (*préciser le pourcentage de la surface corticale atteinte*)

3.3 Interstitium

- Présence d'un infiltrat inflammatoire (*préciser le type cellulaire et le pourcentage de la surface corticale atteinte*)
- Présence de lésions de fibrose interstitielle (*préciser le pourcentage de la surface corticale atteinte*)

3.4 Vaisseaux

- Présence de lésions de hyalinose artériolaire (*préciser la sévérité des lésions*)
- Présence de lésions de fibrose intimaie (*préciser la sévérité des lésions*)

4 Microscopie à immunofluorescence et immunohistochimie

- Type de dépôts immuns (*préciser l'intensité de chaque immunomarquage*)
- Localisation des dépôts immuns
- Étude des sous-classes d'immunoglobulines G si réalisée (*préciser l'intensité*)
- Résultat de l'immunomarquage anti-PLA2R1 si réalisé (*préciser l'intensité*)
- Résultat de l'immunomarquage anti-THSD7A si réalisé (*préciser l'intensité*)

5 Conclusion

Annexe 5. Antigènes cibles de la glomérulonéphrite extra-membraneuse

Antigènes cibles dans la glomérulonéphrite extra-membraneuse				
Antigènes cibles	Anticorps circulants	Immunomarquage de l'antigène dans les dépôts glomérulaires	Principale sous classe d'IgG dans les dépôts glomérulaires	Particularités de la GEM
PLA2R1	Oui	Oui	IgG4	Principal antigène de la GEM primitive
THSD7A	Oui	Oui	IgG4	Parfois associée à des cancers
CNTN1	Oui	Oui	IgG4	Associée à des atteintes du système nerveux périphérique
EXT1/EXT2	Non	Oui	IgG1	GEM lupique ou secondaire à une maladie auto-immune
FAT1	Oui	Oui	IgG4	GEM post-greffe de cellules souches hématopoïétiques
HTRA1	Oui	Oui	IgG4	Aucune
NCAM1	Oui	Oui	IgG1	GEM lupique
NELL1	Oui	Oui	IgG1	Fréquemment associée à un cancer
NTNG1	Oui	Oui	IgG4	Aucune
PCDH7	Oui	Oui	IgG1	Parfois associée à un cancer ou une maladie auto-immune
SEMA3B	Non	Oui	IgG1	GEM de l'enfant ou de l'adulte jeune
TGFBR3	Non	Oui	Variable	GEM lupique

Abréviations : CNTN1, contactin 1; EXT1/EXT2, exostosine 1/exostosine 2 ; FAT1, protocadherin FAT1 ; GEM, glomérulonéphrite extra-membraneuse ; HTRA1, high temperature recombinant protein A1 ; IgG, immunoglobuline G ; IgG1, immunoglobuline G1 ; IgG4, immunoglobuline G4 ; NCAM1, neural cell adhesion molecule 1 ; NELL1, neural epidermal growth factor-like 1 protein ; NTNG1, Netrin G1 PCDH7, protocadherin-7 ; PLA2R1, récepteur de la phospholipase A2 de type 1 ; SEMA3B, sémaphorine 3B; THSD7A, thrombospondine de type 1 contenant le domaine 7A ; TGFBR3, transforming growth factor beta receptor 3. Pour plus d'informations concernant la procédure de recherche de ces anticorps, veuillez contacter le centre de référence.

Annexe 6. Principales étiologies de glomérulonéphrite extra-membraneuse secondaire

Principales étiologies de GEM secondaire (non exhaustif)

- **Maladies auto-immunes/inflammatoires**
 - *Lupus érythémateux systémique*
 - *Syndrome de Gougerot-Sjögren*
 - *Thyroïdite d'Hashimoto*
 - *Sarcoïdose*
 - *Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique*
 - *Etc.*
- **Néoplasies**
 - *Cancers solides*
 - *Hémopathies*
- **Infections**
 - *VHB*
 - *VHC*
 - *Syphilis*
 - *VIH*
 - *Paludisme*
 - *Etc.*
- **Iatrogènes**
 - *Anti-inflammatoires non stéroïdiens*
 - *D-pénicillamine/tiopronine*
 - *Sels d'or*
 - *Sels de mercure*
 - *Alemtuzumab*
 - *Traitements anti-TNFα*
 - *Nivolumab*
 - *Etc.*
- **Greffe de cellules souches hématopoïétiques**
- **Maladie associée aux IgG4**

Abréviations : GEM, glomérulonéphrite extra-membraneuse ; IgG4, immunoglobuline G4 ; TNF-α, tumor necrosis factor α ; VHB, virus de l'hépatite B ; VHC, virus de l'hépatite C ; VIH, virus de l'immunodéficience humaine.

Annexe 7. Bilan paraclinique étiologique de glomérulonéphrite extra-membraneuse

Bilan étiologique de GEM

- Sérologies VHB, VHC, syphilis et VIH
- Anticorps anti-nucléaires ± C3, C4, CH50
- Scanner thoraco-abdomino-pelvien ± TEP-Scanner ± fibroscopie œso-gastro-duodénale & coloscopie
- ♂ Dosage du PSA / ♀ mammographie

Abréviations : GEM, glomérulonéphrite extra-membraneuse ; PSA, prostate specific antigen ; TEP, tomographie par émission de positons ; VHB, virus de l'hépatite B ; VHC, virus de l'hépatite C ; VIH, virus de l'immunodéficience humain.

Annexe 8. Critères d'évaluation du risque de progression de la maladie rénale et prise en charge initiale de la glomérulonéphrite extra-membraneuse

Risque faible	Risque modéré	Risque élevé	Risque très élevé
- Protéinurie < 3,5 g/g ou pas de décroissance > 50% sous traitement par inhibiteur du SRAA - ET albumine > 30 g/L - ET titre d'anticorps anti-PLA2R1 < 50 RU/mL* - ET DFG normal	- Protéinurie > 3,5 g/g ou pas de décroissance > 50% sous traitement par inhibiteur du SRAA à posologie maximale tolérée pendant 6 mois - ET/OU albumine < 30 g/L - ET/OU titre d'anticorps anti-PLA2R1 entre 50 à 150 RU/mL* - ET DFG normal	- Protéinurie > 8 g/g sous traitement par inhibiteur du SRAA à posologie maximale tolérée pendant 6 mois - OU DFG < 60 ml/min/1,73m² pendant plus de 6 mois - OU titre d'anticorps anti-PLA2R1 > 150 RU/mL* ou présence d'<i>epitope spreading</i>†	- Détérioration rapide de la fonction rénale‡ - Complications du syndrome néphrotique mettant en jeu le pronostic vital
Traitement symptomatique et surveillance clinique. Réévaluer le risque tous les 3 à 6 mois	Traitement symptomatique pendant 3 à 6 mois. En absence de rémission clinique : Rituximab OU cyclophosphamide-corticoïde OU inhibiteur de la calcineurine	Rituximab OU cyclophosphamide-corticoïde en association au traitement symptomatique	Rituximab OU cyclophosphamide-corticoïde immédiatement en association au traitement symptomatique

* Les seuils ne sont pas validés. Le titre des auto-anticorps doit être mesuré tous les 3 à 6 mois. L'évolution au cours du temps du titre d'auto-anticorps permet d'affiner l'estimation du risque. Une augmentation du titre d'auto-anticorps témoigne d'un manque d'efficacité de la prise en charge initiale et est probablement associé à un plus mauvais pronostic. Au contraire, une diminution du titre d'auto-anticorps témoigne d'une réponse immunologique au traitement. La rémission immunologique (disparition des auto-anticorps) précède le plus souvent la rémission clinique. Le titre d'anticorps anti-THSD7A est probablement également corrélé au pronostic rénal.

† Après discussion avec un centre de référence, un traitement par rituximab peut être envisagé immédiatement chez les patients présentant un *epitope spreading* ou un titre d'anticorps élevé (> 150 RU/mL). Ce protocole de prise en charge est actuellement en cours d'évaluation dans un PHRC national (étude PMMN NCT03804359).

‡ Après avoir éliminé une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle.

L'association cyclophosphamide/corticothérapie est le seul traitement dont l'efficacité a été prouvée dans la prévention de l'insuffisance rénale terminale et la survie.

Les inhibiteurs de la calcineurine sont associés à un risque plus élevé de rechute du syndrome néphrotique à l'arrêt du traitement et doivent être réservés aux patients à risque faible ou modéré de progression de la maladie rénale, en l'absence d'accès au rituximab.

Abréviations : DFG, débit de filtration glomérulaire ; PLA2R1, récepteur de la phospholipase A1 ; SRAA,

Annexe 9. Bilan pré-thérapeutique et conduite à tenir avant l'administration de rituximab

1 Contre-indications

- Antécédent d'insuffisance cardiaque sévère (NYHA classe IV) ou de maladie cardiovasculaire sévère non contrôlée ;
- Infections sévères, évolutives et/ou récurrentes ;
- Hypersensibilité.

2 Vaccinations *cf.* annexe 16

3 Examen clinique

- Pression artérielle, pouls et température ;
- Recherche de signes d'insuffisance cardiaque décompensée ou de pathologie cardiaque ischémique ;
- Recherche des facteurs de risque d'infection (cathéter, implant...) ;
- Dépistage des foyers bactériens latents (et traitement le cas échéant).

4 Examens complémentaires

- ECG ;
- NFS ;
- Bilan hépatique ;
- Fonction rénale ;
- CRP ;
- β HCG ;
- Sérologies VIH, VHB, VHC ;
- Électrophorèse des protéines plasmatiques ;
- Dosage pondéral des immunoglobulines ;
- Immunophénotypage lymphocytaire ;
- Sérologies de la varicelle et de la fièvre jaune si nécessaire (*cf.* annexe 16).

5 Contraception, grossesse et allaitement

Une contraception efficace doit être administrée chez les patients en âge de procréer. Les données chez la femme enceinte ou allaitante sont très limitées. Il est préférable de ne pas allaiter sous rituximab.

Si le recours au rituximab est indispensable à la prise en charge de la maladie, et en absence d'alternative thérapeutique, son utilisation peut être envisagée au cours de la grossesse (en programmant dans la mesure du possible

l'injection du rituximab avant la 25^e semaine d'aménorrhée). En raison de l'immunodépression induite par le rituximab, la surveillance obstétricale tiendra compte d'un risque accru d'infection materno-fœtale (listériose, cytomégalovirus, toxoplasmose...). L'enfant doit être considéré comme immunodéprimé pendant 4 à 6 mois après la dernière injection maternelle (incluant la vie fœtale) et les pédiatres doivent être informés du traitement maternel (cf. Centre de Référence des Agents Théraphogènes).

6 Recherche et prévention de risques infectieux spécifiques

6.1 Anguillulose maligne

Prophylaxie par ivermectine indiquée chez les patients ayant séjourné en zone d'endémie d'anguillulose.

6.2 VHB

Chez les patients présentant au bilan biologique un antigène HBs positif ou un antigène HBs négatif et des anticorps anti-HBc positifs un traitement prophylactique par entécavir ou tenofovir jusqu'à 12 mois après l'arrêt du rituximab est recommandé après un avis spécialisé. Le dépistage des autres hépatites doit être réalisé. Une surveillance régulière du bilan hépatique et de la PCR VHB est nécessaire. Les patients atteints d'hépatite B active ne doivent pas recevoir de rituximab. Le rituximab pourra être envisagé secondairement, une fois l'hépatite guérie et après avis spécialisé.

6.3 Pneumocystose

En l'absence de recommandation claire, une prophylaxie par triméthoprime-sulfaméthoxazole peut être proposée (posologie à adapter à la fonction rénale). S'il existe une allergie aux sulfamides ou si le patient prend du méthotrexate : prophylaxie par aérosols de pentamidine ou atovaquone par voie orale.

6.4 Tuberculose

Chez les patients ayant des antécédents de tuberculose non traitée et spontanément guérie, ou ayant eu un contact récent avec une personne tuberculeuse ou une tuberculose latente avérée (primo-infection), un traitement d'infection tuberculeuse latente pourra être proposé en fonction de l'avis spécialisé et de l'enquête infectieuse réalisée (test à la tuberculine, radiographie de thorax, test immunologique de la détection de la production d'interféron gamma).

Annexe 10. Bilan pré-thérapeutique et conduite à tenir avant l'administration de cyclophosphamide

1 Contre-indications

- Grossesse et allaitement ;
- Infection évolutive ;
- Cystite hémorragique préexistante ;
- Obstruction des voies urinaires ;
- Hypersensibilité connue au cyclophosphamide ou à l'un de ses métabolites ;
- Vaccination avec un vaccin vivant atténué ;
- Lymphopénie, neutropénie et autres cytopénies sévères.

2 Vaccinations *cf.* annexe 16

3 Examen clinique

- Pression artérielle et pouls ;
- Température ;
- Recherche des facteurs de risque d'infection (cathéter, implant...) ;
- Dépistage des foyers bactériens latents (et traitement le cas échéant).

4 Examens complémentaires

- NFS ;
- Bilan hépatique ;
- Fonction rénale ;
- CRP ;
- β HCG ;
- Bandelette urinaire ;
- Sérologies de la varicelle et de la fièvre jaune si nécessaire (*cf.* annexe 16).

5 Contraception, grossesse et allaitement

Une contraception efficace doit être administrée chez les patients en âge de procréer pour toute la durée du traitement.

Le cyclophosphamide ne doit pas être administré au cours d'une grossesse. Il est préférable de ne pas allaiter sous cyclophosphamide (*cf.* Centre de Référence sur les Agents Tératogènes). En raison de son effet gonadotoxique, les patients doivent être clairement informés du risque

d'infertilité et doivent être orientés vers un centre de fertilité pour discuter du prélèvement d'ovules ou de sperme.

6 Prévention du risque de cystite hémorragique

Une hydratation préalable et durant la perfusion est indispensable. Un traitement par uromitexan doit être administré pendant le traitement par cyclophosphamide afin de prévenir la toxicité sur les voies urinaires.

7 Prévention des effets secondaires de la corticothérapie

La prévention de l'ostéoporose cortico-induite et de l'ulcère gastrique est particulièrement importante.

8 Recherche et prévention de risques infectieux spécifiques

8.1 Anguillulose maligne

Prophylaxie par ivermectine indiquée chez les patients ayant séjourné en zone d'endémie d'anguillulose.

8.2 Pneumocystose

Prophylaxie systématique par triméthoprime-sulfaméthoxazole (posologie à adapter à la fonction rénale). S'il existe une allergie aux sulfamides ou si le patient prend du méthotrexate : prophylaxie par aérosols de pentamidine ou atovaquone par voie orale.

8.3 Tuberculose

Chez les patients ayant des antécédents de tuberculose non traitée et spontanément guérie, ou ayant eu un contact récent avec une personne tuberculeuse ou une tuberculose latente avérée (primo-infection), un traitement d'infection tuberculeuse latente pourra être proposé en fonction de l'avis spécialisé et de l'enquête infectieuse réalisée (test à la tuberculine, radiographie de thorax, test immunologique de la détection de la production d'interféron gamma).

Annexe 11. Schémas thérapeutiques utilisés dans la prise en charge de la glomérulonéphrite extra-membraneuse primitive

Rituximab*	Deux doses de 1000 mg à deux semaines d'intervalle par voie intraveineuse
Obinutuzumab †	Deux à quatre doses de 375 mg/m ² à une semaine d'intervalle par voie intraveineuse
Cyclophosphamide* protocole cyclique	100 mg le jour 1, 900 mg le jour 2, 1000 mg le jour 8 et 1000 mg le jour 15 par voie intraveineuse Mois 1, 3 et 5 : méthylprednisolone par voie intraveineuse (1 g/jour pendant trois jours), suivie de prednisone par voie orale (0,5 mg/kg par jour pendant 28 jours). Mois 2, 4 et 6 : cyclophosphamide (2 à 2,5 mg/kg par jour).
Cyclophosphamide* protocole continu	Mois 1 à 6 : méthylprednisolone par voie intraveineuse (1 g/jour pendant trois jours au mois 1, 3 et 5), prednisone par voie orale (0,5 mg/kg par jour) et cyclophosphamide (1,5 mg/kg par jour)
Tacrolimus§	0,05 à 0,1 mg/kg par jour fractionné en deux prises avec pour objectif un taux résiduel de 3 à 8 ng/mL
Ciclosporine§	3 à 5 mg/kg par jour fractionné en deux prises avec pour objectif un taux résiduel de 120 à 200 ng/mL

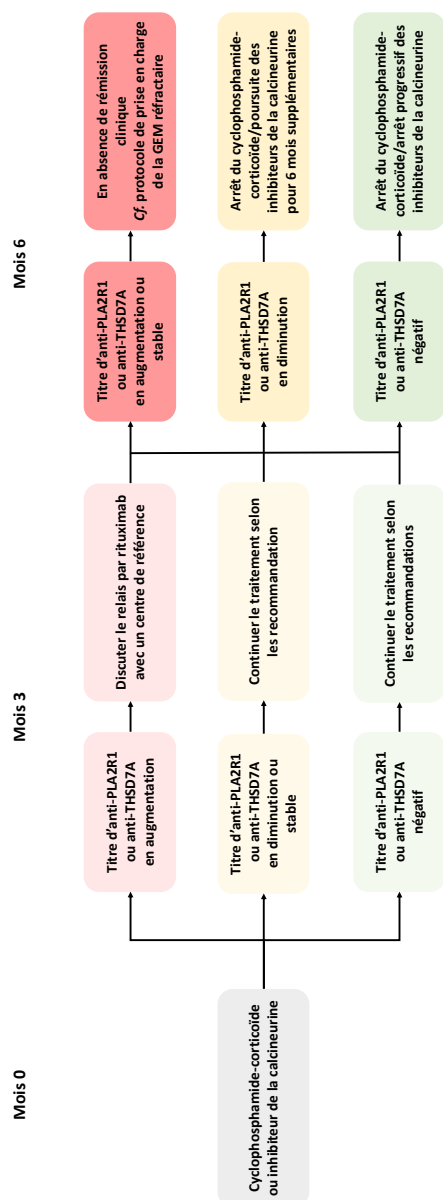
* Le protocole de rituximab deux doses de 1000 mg à deux semaines d'intervalle est à privilégier, notamment chez les patients les plus sévères et ceux ayant un syndrome néphrotique majeur en raison de la perte urinaire de rituximab. Dans tous les cas, le suivi du taux sérique résiduel de rituximab à 3 mois est recommandé, ainsi que la recherche des anticorps anti-rituximab chez les patients résistants au rituximab ou rechutant après un traitement par rituximab (cf. annexes 13 et 15). La réponse immunologique doit être réévaluée dès 3 mois après le traitement. Selon la réponse immunologique et clinique, des doses supplémentaires de rituximab peuvent être proposées (cf. annexes 13 et 15).

† Il n'existe aucun essai clinique contrôlé randomisé évaluant l'efficacité de l'obinutuzumab dans la glomérulonéphrite extra-membraneuse. En l'état actuel des connaissances, il est recommandé d'utiliser l'obinutuzumab uniquement chez les patients qui développent des anticorps anti-rituximab et après avis d'un centre de référence. La posologie d'obinutuzumab est donnée à titre indicatif.

‡ Il n'existe aucun essai clinique contrôlé évaluant l'efficacité du cyclophosphamide intraveineux sur le critère de survie rénale. Le cyclophosphamide intraveineux peut être envisagé chez les patients avec une fonction rénale normale et pour lesquels une dose cumulative de cyclophosphamide la plus faible possible est nécessaire (utilisation antérieure de cyclophosphamide, patients ayant un désir d'enfant...). La posologie de cyclophosphamide doit être adaptée à la fonction rénale. Une contraception efficace doit être poursuivie jusqu'à la fin du traitement. Les patients doivent être clairement informés du risque d'infertilité et doivent être orientés vers un centre de fertilité pour discuter du prélèvement d'ovules ou de sperme.

§ L'utilisation d'un inhibiteur de la calcineurine doit être réservée aux patients avec un risque faible ou modérée de progression de la maladie rénale. La ciclosporine et le tacrolimus sont souvent utilisés en association avec la prednisone à la dose de 10 mg/jour.

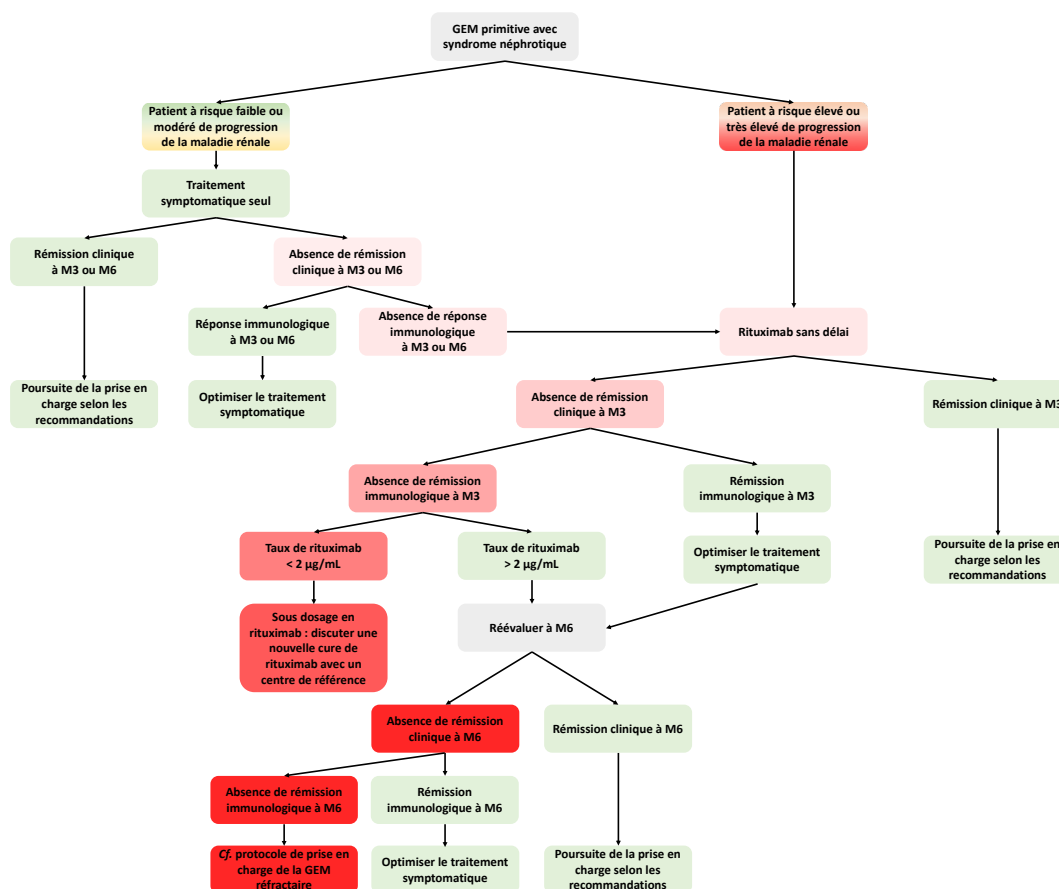
Annexe 12. Prise en charge personnalisée après un traitement par cyclophosphamide/corticothérapie ou inhibiteur de la calcineurine



Cet algorithme est simplifié pour faciliter la prise de décision. L'évolution de la maladie peut être moins bien définie ou plus difficile à interpréter. Dans les cas complexes, il est recommandé de se rapprocher d'un centre de référence.

Abréviations : GEM, glomérulonéphrite extra-membraneuse; PLA2R1, récepteur de la phospholipase A2 de type 1; THSD7A, thrombospondine de type 1 contenant le domaine 7A.

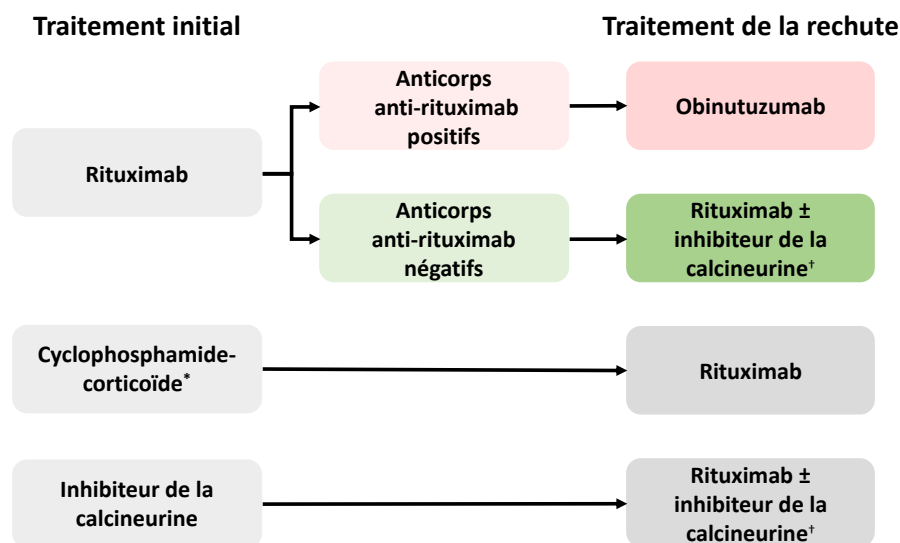
Annexe 13. Prise en charge personnalisée après un traitement par rituximab



Cet algorithme est simplifié pour faciliter la prise de décision. L'évolution de la maladie peut être moins bien définie ou plus difficile à interpréter. Dans les cas complexes, il est recommandé de se rapprocher d'un centre de référence.

Abréviations : GEM, glomérulonéphrite extra-membraneuse ; M3, 3^e mois ; M6, 6^e mois.

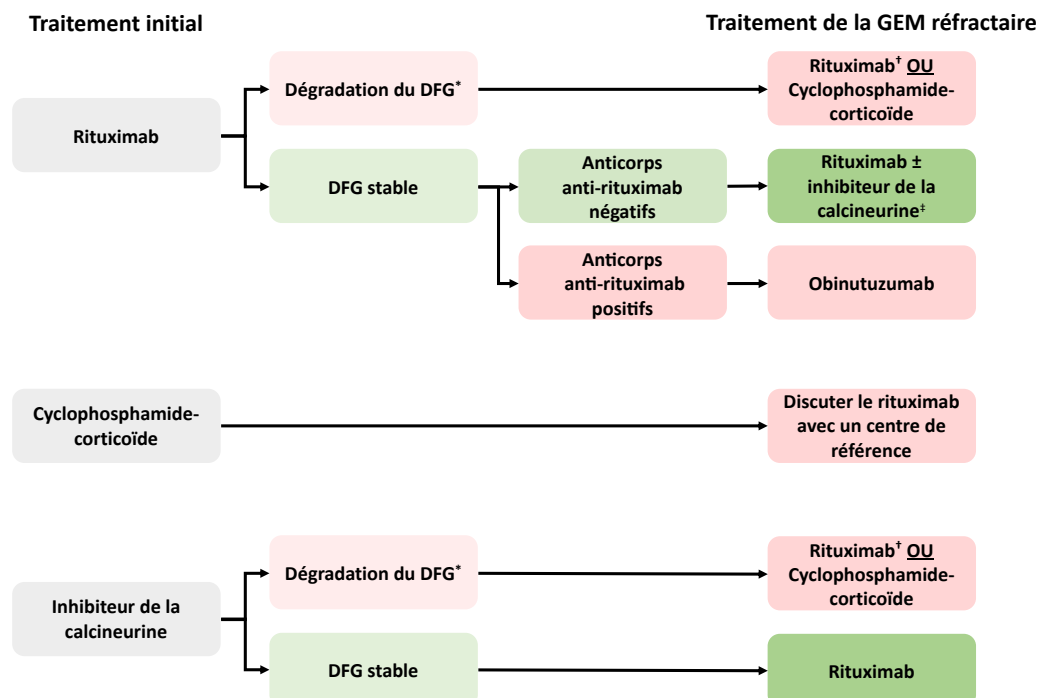
Annexe 14. Protocole de prise en charge de la rechute de glomérulonéphrite extra-membraneuse



* L'administration de cyclophosphamide peut être répétée, cependant il est important de prendre en compte la dose cumulée. Celle-ci ne doit pas dépasser 25 g pour limiter le risque néoplasique. Il est également déconseillé de répéter le traitement chez les sujets en âge de procréer en raison de ses effets reprotoxiques et tératogènes.

† Après discussion avec un centre de référence, les inhibiteurs de la calcineurine peuvent être associés au rituximab. Cependant cela expose à une immunosuppression sévère.

Annexe 15. Protocole de prise en charge de la glomérulonéphrite extra-membraneuse réfractaire au traitement de première ligne



En cas d'échec du traitement de 1^{ère} ligne il est recommandé de se rapprocher d'un centre de référence.

* Altération organique de la fonction rénale.

† Les agents alkylants sont les seuls traitements dont l'efficacité est prouvée dans la prévention de l'insuffisance rénale terminale. Cependant, il est important de considérer les effets secondaires graves à court et à long terme associés à l'utilisation de ces agents, dont le risque néoplasique. En outre, en raison de ses effets reprotoxiques et tératogènes, il est conseillé d'éviter autant que possible l'administration de cyclophosphamide chez les sujets en âge de procréer. Il apparaît donc préférable de privilégier des traitements alternatifs efficaces. Le rituximab est un traitement alternatif pertinent. Bien qu'il n'y ait pas de preuve directe que le rituximab prévient l'insuffisance rénale chronique, le groupe de travail a pris en compte les résultats des études qui ont montré des taux de rémission élevés avec ce traitement et a estimé que la rémission prolongée était associée à un pronostic rénal favorable.

‡ Après discussion avec un centre de référence, les inhibiteurs de la calcineurine peuvent être associés au rituximab. Cependant cela expose à une immunosuppression sévère.

Abréviations : DFG, débit de filtration glomérulaire; GEM, glomérulonéphrite extra-membraneuse.

Annexe 16. Recommandations vaccinales pour la glomérulonéphrite extra-membraneuse

1 Généralités

La prévention des infections par la vaccination des patients immunodéprimés ou aspléniques fait l'objet de recommandations élaborées en 2014 auxquelles s'ajoutent les recommandations vaccinales générales applicables aux personnes résidant en France. Des recommandations spécifiques à la pandémie de COVID-19 ont également été établies. La gestion du risque infectieux chez ces patients doit faire l'objet d'une éducation thérapeutique afin de sensibiliser les patients au respect du calendrier vaccinal et aux risques spécifiques liés à leur pathologie et à leurs traitements.

2 Principes généraux

Les vaccinations recommandées en cas de syndrome néphrotique, quel que soit le traitement en cours, sont :

- Celles du calendrier vaccinal en vigueur pour la population générale ;
- La vaccination contre les infections invasives à pneumocoque et contre la grippe ;
- La vaccination contre l'hépatite B en cas d'insuffisance rénale.

La mise à jour des vaccinations doit se faire le plus tôt possible au cours de la maladie, si possible avant la mise en route d'un traitement immunosuppresseur ou d'une biothérapie.

Avant de vacciner, il faut s'assurer de la bonne tolérance des vaccinations antérieurement reçues, informer le patient et recueillir son consentement pour la vaccination.

Après avoir vacciné, aucun suivi particulier n'est recommandé. Toutefois, si un effet indésirable grave ou inattendu est observé, il doit être déclaré aux services de pharmacovigilance (même s'il ne s'agit que d'une suspicion d'effet indésirable).

2.1 Vaccination contre la diphtérie-tétanos-polio-coqueluche

La vaccination diphtérie-tétanos-poliomyélite (dTPolio) doit être proposée aux patients dont le schéma vaccinal (25 ans – 45 ans – 65 ans puis tous les 10 ans) n'est pas à jour.

La vaccination combinée avec le vaccin anti-coquelucheux (dTcaPolio) doit être proposée une fois à l'occasion d'un rappel dTPolio.

En particulier, une dose de vaccin combiné dTcaPolio doit être proposée à tous les patients ayant un projet parental dans les années à venir (« stratégie

du cocooning ») ou susceptibles d'être en contact étroit et durable avec un nourrisson de moins de 6 mois et en l'absence de vaccination coqueluche dans les cinq dernières années.

2.2 Vaccination contre le méningocoque C

La vaccination par une dose unique de vaccin conjugué méningococcique C est recommandée pour les patients ≤ 24 ans n'ayant jamais reçu ce vaccin.

2.3 Vaccination contre les infections invasives à pneumocoque

La vaccination doit être proposée à tous les patients atteints de syndrome néphrotique et/ou d'insuffisance rénale. Le vaccin proposé sera le vaccin polysidique conjugué 13-valent suivi, 8 semaines après, du vaccin polysidique non conjugué 23-valent (stratégie du « Prime Boost »).

La fréquence des rappels ne peut être précisée en l'état actuel des connaissances, en raison du risque possible d'hyporéactivité induit par le vaccin non conjugué.

2.4 Vaccination contre la grippe saisonnière

Elle doit être proposée chaque année aux patients néphrotiques et/ou insuffisants rénaux.

2.5 Vaccination contre l'hépatite B

Elle doit être proposée à tous les patients présentant une insuffisance rénale, potentiellement candidats à une transplantation rénale dans leur évolution et ne possédant pas de marqueur de l'hépatite B. Elle doit être proposée le plus précocement possible dans l'évolution de leur maladie.

En cas d'insuffisance rénale, le schéma vaccinal recommandé repose sur quatre injections du vaccin hépatite B à double dose (40 μ g chez l'adulte), réalisées à 0, 1, 2 et 6 mois. Si le taux d'anticorps anti-HBs mesuré un mois après la fin du schéma vaccinal est inférieur à 10 mUI/mL, une voire deux injections double dose supplémentaires sont recommandées en fonction de la réponse anticorps à la première dose supplémentaire.

3 En cas d'immunodépression médicamenteuse

Il s'agit des patients sous immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie (à partir de 10 mg/j d'équivalent prednisone pendant plus de 2 semaines chez l'adulte ou sous forme de bolus). Le lecteur est invité à se référer pour les détails aux recommandations de vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques du Haut Conseil de la Santé Publique.

La mise à jour des vaccinations doit se faire le plus tôt possible au cours de la maladie, si possible avant la mise en route d'un traitement immunosuppresseur ou d'une biothérapie en particulier pour les vaccins vivants atténués (rougeole-oreillons-rubéole, varicelle, fièvre jaune et grippe

par voie intra-nasale). En effet, les patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie ne doivent pas recevoir de vaccin vivant en raison du risque de survenue d'une maladie vaccinale. Un délai de 3 mois (6 mois pour le rituximab) après l'arrêt du traitement immunosuppresseur est nécessaire avant une vaccination par vaccin vivant. Le vaccin BCG est contre-indiqué dans tous les cas. Les vaccins inactivés ou sous-unitaire peuvent être administrés sans restriction particulière. Le rappel diphtérie-tétanos-poliomyélite doit être réalisé tous les 10 ans.

L'efficacité des vaccins peut être considérablement diminuée. Les vaccins peuvent nécessiter des doses unitaires plus importantes et/ou des injections répétées.

Dans cette population de patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune, se pose plus particulièrement la question de la tolérance du vaccin et du risque potentiel de poussée de la maladie après vaccination. La démarche bénéfice/risque doit être discutée avec le patient pour arriver à une décision de vaccination la plus informée et pertinente possible et tient compte des informations disponibles dans la littérature.

3.1 Avant l'instauration d'un traitement immunosuppresseur

S'il n'y a pas d'urgence à débiter le traitement, prendre le temps d'administrer les vaccins vivants qui ne pourront plus être administrés une fois le traitement instauré.

- **Au moins 6 semaines avant l'instauration du traitement (8 semaines en cas de traitement par rituximab) :**
 - Indication de vaccination varicelle en l'absence d'antécédent de varicelle ou en cas d'histoire douteuse si la sérologie est négative. Deux doses à 4 semaines d'intervalle (et donc au minimum 2 semaines avant l'instauration du traitement, ou 4 semaines avant rituximab).
- **Au moins 4 semaines avant l'instauration du traitement (4 semaines strictes pour le rituximab et pas moins de 2 semaines avant pour les autres immunosuppresseurs) :**
 - Indications de vaccination Rougeole-Oreillons-Rubéole (ROR) :
 - (1) Les personnes nées avant 1980 (c'est-à-dire non vaccinées dans l'enfance), et n'ayant pas été vaccinées a posteriori et sans antécédent connu de rougeole doivent recevoir une dose de vaccin trivalent ROR et ceci sans contrôle sérologique préalable. L'administration d'un vaccin vivant atténué à une personne immunocompétente déjà immunisée ne présente aucun inconvénient du fait de l'inactivation du virus par les anticorps pré existants ;

- (2) Les personnes nées après 1980 en l'absence de preuve d'avoir reçu 2 injections vaccinales.
- Indication de vaccination Fièvre jaune pour les patients originaires de zones d'endémie ou susceptibles de voyager ultérieurement en zone d'endémie. Dosage du titre d'anticorps anti-amarils au préalable pour les patients originaires de zones d'endémie ou si antécédent de vaccination ; les patients avec un taux d'anticorps protecteurs peuvent être dispensés de vaccination.

Il faut informer les patients, en l'absence de vaccination possible préalable à l'instauration du traitement, de consulter en urgence en cas d'exposition rougeoleuse ou varicelleuse afin de bénéficier d'un traitement par immunoglobulines intraveineuses.

- **La vaccination de l'entourage :**

La vaccination de l'entourage des personnes immunodéprimées est essentielle à la prévention des complications infectieuses notamment des infections à prévention vaccinale par vaccin vivant que les patients immunodéprimés ne peuvent pas réaliser sous traitement (ROR, Varicelle). Il est recommandé de vacciner l'entourage immédiat défini comme toute personne vivant sous le même toit ou susceptible d'assurer la garde et les personnels de santé susceptibles de les prendre en charge. En raison du risque de transmission du virus vaccinal varicelleux, il faut informer les sujets vaccinés dans l'entourage d'éviter tout contact avec la personne immunodéprimée en cas de rash ou d'éruption secondaire à la vaccination contre la varicelle et ceci jusqu'à la résolution complète de l'éruption.

- **Produits sanguins et vaccins vivants (ROR, varicelle et fièvre jaune) :**

Un délai doit être respecté entre l'administration d'un vaccin vivant et l'administration d'un produit sanguin (produit labile ou immunoglobulines intraveineuses), afin de ne pas inactiver le vaccin par les immunoglobulines présentes dans le produit sanguin. Le lecteur peut se référer au rapport du Haut Conseil de la Santé Publique pour les détails des délais à respecter.

3.2. Après l'arrêt d'un traitement immunosuppresseur

La réponse immunitaire est correctement rétablie entre 3 mois et un an après l'arrêt du traitement. Ainsi après l'arrêt d'un traitement immunosuppresseur, d'une biothérapie ou d'une corticothérapie à dose immunosuppressive, le délai à respecter pour l'administration d'un vaccin vivant est au minimum de 3 mois (6 mois après un traitement par rituximab).

3.3. Spécificités liées à la pandémie de SARS-CoV-2

Les personnes immunodéprimées sont à très haut risque de formes graves de la COVID-19. La vaccination contre le SARS-CoV-2 est donc fortement

recommandée chez les patients atteints de syndrome néphrotique d'autant plus s'ils ont reçu un traitement immunosuppresseur.

3.3.1 Chez les patients atteints de syndrome néphrotique qui n'ont pas reçu de traitement immunosuppresseur agressif (type rituximab)

Les recommandations concernant la population générale s'appliquent. La vaccination de l'entourage doit être encouragée ainsi que le respect des gestes barrières.

3.3.2 Chez les patients non vaccinés devant recevoir un traitement immunosuppresseur agressif (type rituximab)

Les patients traités par un immunosuppresseur ont une probabilité moindre de développer une réponse immunitaire vaccinale satisfaisante. Ainsi, chez un patient atteint de GEM non vacciné et devant être traité par rituximab, il est conseillé de discuter au cas par cas, selon le degré d'urgence clinique, le report éventuel du traitement afin de laisser le temps de vacciner le patient et de favoriser le développement d'une réponse immunitaire vaccinale satisfaisante.

3.3.3 Chez les patients qui ont reçu un traitement immunosuppresseur agressif (type rituximab)

La vaccination (avec un vaccin à ARNm) doit être mise à jour avec des rappels espacés de 6 mois. Une prophylaxie par anticorps monoclonal doit également être discutée en fonction des facteurs de risque d'immunosuppression et des facteurs de risque d'exposition.

Un traitement anti-viral direct peut être proposé chez les patients présentant une infection au SARS-CoV-2 ne nécessitant pas d'oxygénothérapie.

La vaccination de l'entourage doit être encouragée ainsi que le respect des gestes barrières.

Ces recommandations sont susceptibles d'être modifiées en fonction de l'évolution de la pandémie. Ainsi, le lecteur est invité à consulter les dernières recommandations en vigueur.

Annexe 17. Principales complications iatrogènes

Rituximab	Infections, syndrome de relargage cytokinique [*] , maladie sérique (généralement une quinzaine de jours après la perfusion), neutropénie, troubles cardiaques (arythmie, angine de poitrine, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde), troubles digestifs
Obinutuzumab	Infections, syndrome de relargage cytokinique [*] , maladie sérique, neutropénie, troubles cardiaques, troubles digestifs, arthralgie
Cyclophosphamide	Infections, myélotoxicité, cystite hémorragique [†] , gonadotoxicité [‡] , tératogénicité [§] , tumeurs malignes secondaires , troubles cardiaques (arythmie, angine de poitrine, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde)
Corticothérapie	Infections, ostéoporose, diabète, dyslipidémie, hypertension artérielle, ostéonécrose de la tête fémorale, myopathie, cataracte, ulcère gastro-duodénal, psychose, dépression
Inhibiteurs de la calcineurine	Infections, hypertrophie gingivale, tremblement, hypertrichose, néphrotoxicité, hypertension artérielle, dyslipidémie, diabète, troubles digestifs, neurotoxicité, troubles cardiaques (arythmie, angine de poitrine, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde)

^{*} Une prémédication par paracétamol, anti-histaminique et glucocorticoïde doit être systématiquement instaurée 30 à 60 minutes avant chaque perfusion. Chez les patients présentant un syndrome de relargage cytokinique grave, la perfusion doit immédiatement être arrêtée et un traitement symptomatique doit être instauré.

[†] Cette complication peut être prévenue par l'administration d'urothemexan et une hydratation suffisante.

[‡] Les patients doivent être clairement informés du risque d'infertilité et doivent être orientés vers un centre de fertilité pour discuter du prélèvement d'ovules ou de sperme.

[§] Un test de grossesse doit être effectué avant l'instauration du traitement et une contraception efficace doit être instaurée chez les deux sexes. En raison du passage du cyclophosphamide dans le lait maternel, l'allaitement est contre-indiqué.

^{||} Risque potentiel pour une dose cumulative élevée.

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, Ekhlas 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. Glassock 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-Rotter 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, Erondur 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 RICYCLO 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-Viguier 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.