

PRISE EN CHARGE DE LA GLOMERULONEPHRITE EXTRA-MEMBRANEUSE (GEM) DE L'ADULTE

MESSAGES CLES (2024)

Diagnostic

- GEM primitive dans 80% des cas versus GEM secondaire dans 20% (cancers, maladies auto-immunes, infections ou iatrogénie)
- La présentation clinique initiale est un syndrome néphrotique dans 80 % des cas associé fréquemment à une hématurie microscopique, une HTA et une insuffisance rénale (1)
- Chez l'adulte en cas de présentation clinique évocatrice et en présence d'anticorps anti-PLA2R1 (récepteur de la phospholipase A2) (environ 70 à 80% des cas)(2) ou d'anticorps anti-THSD7A (thrombospondine de type 1 contenant le domaine 7A) (2 à 5% des cas)(3) la PBR n'est pas indispensable compte tenu de leur grande sensibilité et spécificité (4)
- La biopsie rénale reste indiquée si : anticorps anti-PLA2R1/anti-THSD7A négatifs ou dégradation rapide de la fonction rénale d'allure organique ou argument clinico-biologique en faveur d'une étiologie secondaire

Evaluation initiale

- Selon le terrain du patient (âge, antécédent) et les points d'appel cliniques un bilan plus ou moins exhaustif à la recherche d'une GEM secondaire doit être discuté chez les patients au diagnostic ou lors d'une rechute de GEM
- Doivent se discuter les examens suivants : scanner thoraco-abdomino-pelvien ; PSA chez l'homme/mammographie chez la femme ; anticorps anti-nucléaire ; sérologies VIH, VHB, VHC et Syphilis +/- selon le terrain TEP-scanner ; coloscopie et FOGD ; C3, C4 et CH50

Evaluation pronostique

- Risque faible : protéinurie < 3,5 g/g (ou décroissance > 50%) sous traitement symptomatique optimisé et albumine > 30 g/L et titre d'anticorps anti-PLA2R1 < 50 RU/mL (en ELISA) et DFG normal
- Risque modéré : protéinurie > 3,5 g/g (ou en l'absence de décroissance > 50%) sous traitement symptomatique optimisé ou albumine < 30 g/L ou titre d'anticorps anti-PLA2R1 entre 50 RU/mL et 150 RU/mL (en ELISA) et DFG normal
- Risque élevé : protéinurie > 8 g/g sous traitement symptomatique optimisé ou titre d'anticorps anti-PLA2R1 > 150 RU/mL (en ELISA) ou *epitope spreading* (5) ou altération persistante du DFG
- Risque très élevé : détérioration rapide de la fonction rénale d'allure organique ou complication du syndrome néphrotique mettant en jeu le pronostic vital

Prise en charge initiale de la GEM primitive

- La prise en charge repose sur un traitement symptomatique optimisé et selon l'évolution un traitement immunosuppresseur
- Traitement symptomatique optimisé :
 - ✓ Traitement inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone à posologie maximale tolérée
 - ✓ Traitement diurétique
 - ✓ Régime hyposodé
 - ✓ +/- inhibiteur de SGLT2
- Il est à initier dès le diagnostic chez tous les patients
- Traitements associés :
 - ✓ Supplémentation en vitamine D
 - ✓ Statines (selon bilan lipidique)
 - ✓ Traitement anticoagulant à posologie curative (AVK ou anticoagulants oraux directs) si albumine < 20 g/L voire < 25 g/L (selon la balance bénéfique/risque) en raison du risque thromboembolique. Rechercher une thrombose des veines rénales si présentation clinique évocatrice (douleur lombaire uni ou bilatérale, hématurie macroscopique et insuffisance rénale aiguë)
- Traitement immunosuppresseur :
 - ✓ Rituximab en première intention (1000 mg à J0 et J15) (6)
 - ✓ Obinutuzumab en cas d'anticorps anti-rituximab (7,8)
 - ✓ Cyclophosphamide/Corticoïdes (3 boli de méthylprednisolone 1 g initialement puis prednisone 0,5 mg/kg/j aux mois 1, 3 et 5 en alternance avec cyclophosphamide aux mois 2, 4 et 6) (9). Ce traitement est à réserver dans les cas où le rituximab ne peut pas être employé en raison de ses effets secondaires plus fréquents et de son efficacité comparable à celle du rituximab (10,11)
 - ✓ 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, en l'absence d'accès au rituximab (12)
- Le traitement immunosuppresseur doit être initié si le syndrome néphrotique persiste après 3 à 6 mois de traitement symptomatique optimisé. En cas de risque très élevé, discuter l'initiation immédiate du traitement immunosuppresseur
- Mesures associées :
 - ✓ Vaccinations pneumocoque, grippe annuelle, SARS-CoV-2 et mise à jour du calendrier vaccinal (attention aux vaccins vivants contre-indiqués après l'instauration du traitement immunosuppresseur)
 - ✓ Contre-indication aux AINS
 - ✓ Associations de patients (AMSN, France Rein, Renaloo)
 - ✓ Prise en charge psychologique si nécessaire
 - ✓ Sevrage tabagique, perte de poids et prise en charge diététique si nécessaire
 - ✓ Education thérapeutique (programme disponible en distanciel en contactant sni@chu-nice.fr)
 - ✓ Evaluation en médecine du travail (13)
 - ✓ Inclusion dans protocoles et essais cliniques autant que possible

Suivi

- Surveillance clinique tous les 3 mois initialement puis tous les 6 mois à 12 mois en cas de rémission
- Surveillance de la protéinurie, albuminémie et créatininémie tous les 1 mois à 3 mois initialement puis tous les 6 mois à 12 mois en cas de rémission
- Immunomonitoring :
 - ✓ Dosage régulier des anticorps anti-PLA2R1 ou anti-THSD7A afin de suivre la cinétique du titre en post-traitement par exemple tous les 3 à 6 mois
 - ✓ En cas de traitement par anti-CD20, il est recommandé de réaliser régulièrement un phénotypage lymphocytaire afin de suivre la cinétique des cellules CD19⁺
 - ✓ En cas de traitement par rituximab, le dosage du taux résiduel 3 mois après le début du traitement peut aider à détecter un éventuel sous dosage (taux de rituximab < 2 µg/mL). Un taux indétectable associé à la persistance d'un syndrome néphrotique actif doit motiver un avis auprès d'un centre de référence afin de discuter une nouvelle injection de rituximab (14)
 - ✓ Dosage des anticorps anti-rituximab en cas de rechute après un traitement par rituximab ou de GEM réfractaire à un traitement par rituximab
- La rémission immunologique précède le plus souvent la rémission clinique et la rechute immunologique précède le plus souvent la rechute clinique (15)

Prise en charge de la rechute immunologique

- La rechute immunologique est définie comme la réapparition d'anticorps après une phase de négativation
- La rechute immunologique est associée à un risque de rechute clinique
- Le renforcement de la surveillance clinique et biologique est nécessaire afin de dépister une rechute clinique
- Il n'est pas préconisé de réaliser une nouvelle cure de traitement immunosuppresseur en absence de rechute clinique (syndrome néphrotique)

Prise en charge de la GEM primitive réfractaire au rituximab

- La GEM réfractaire est définie comme l'absence de rémission clinique et immunologique à 6 mois du traitement immunosuppresseur
- Dans cette situation il convient de rechercher des anticorps anti-rituximab et vérifier le taux de rituximab résiduel à 3 mois de la cure
 - ✓ En présence d'anticorps anti-rituximab : obinutuzumab
 - ✓ En l'absence d'anticorps anti-rituximab : renforcer le traitement symptomatique et réaliser une nouvelle cure de rituximab. L'ajout d'un inhibiteur de la calcineurine peut également être discuté avec un centre de référence (attention au risque accru d'immunosuppression)
 - ✓ Si le rituximab est indétectable (< 2 µg/mL) à 3 mois de la cure : renforcer le traitement symptomatique et réaliser une nouvelle cure de rituximab après discussion avec un centre de référence
- Pour les cas complexes : discuter du dossier en RCP

Prise en charge de la rechute de GEM primitive

- Dans cette situation il convient de rechercher des anticorps anti-rituximab
 - ✓ En présence d'anticorps anti-rituximab : obinutuzumab
 - ✓ En absence d'anticorps anti-rituximab : renforcer le traitement symptomatique et réaliser une nouvelle cure de rituximab
- Pour les cas complexes : discuter du dossier en RCP

GEM et transplantation

- Il existe un risque de récurrence sur greffon si les anticorps anti-PLA2R1 sont positifs en pré-greffe
- Si les anticorps sont positifs en pré-greffe, une cure de rituximab peut se discuter avec un centre de référence avant la transplantation
- Le suivi des anticorps doit être réalisé régulièrement en post-transplantation
- La prise en charge de la récurrence sur greffon comporte : un traitement symptomatique optimisé et en cas de protéinurie glomérulaire et/ou de titre élevé d'anti-PLA2R1 et/ou d'altération de fonction rénale un traitement par rituximab (16)

Prise en charge initiale de la GEM secondaire

- La prise en charge repose sur un traitement symptomatique optimisé dans tous les cas

La prise en charge de la pathologie causale est essentielle

RCP nationale GEM

Pour discussion du traitement, notamment en cas de formes réfractaires ou pour les cas complexes

- Responsables Pr Barbara SEITZ-POLSKI, Dr Maxime TEISSEYRE, Pr Vincent AUDARD
- Dates sur <https://www.filiereorkid.com/rcp-nationales-orkid/>
- Connexion sur ROFIM après inscription sur <https://rofim.doctor/rcp>

Discuter l'inclusion du patient dans un essai thérapeutique

Références bibliographiques

1. Glasscock RJ. Diagnosis and natural course of membranous nephropathy. *Semin Nephrol*. 2003 Jul;23(4):324–32.
2. Beck LH, Bonegio RGB, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2009 Jul 2;361(1):11–21.
3. Tomas NM, Beck LH, Meyer-Schwesinger C, Seitz-Polski B, Ma H, Zahner G, et al. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2014 Dec 11;371(24):2277–87.
4. 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.
5. 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 JASN*. 2016 May;27(5):1517–33.
6. 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 CJASN*. 2019 Aug 7;14(8):1173–82.
7. Teisseyre M, Cremoni M, Boyer-Suavet S, Ruetsch C, Graça D, Esnault VLM, et al. Advances in the Management of Primary Membranous Nephropathy and Rituximab-Refractory Membranous Nephropathy. *Front Immunol*. 2022;13:859419.
8. 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*. 2021 Apr;6(4):1183–8.
9. Ponticelli C, Zucchelli P, Imbasciati E, Cagnoli L, Pozzi C, Passerini P, et al. Controlled trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 1984 Apr 12;310(15):946–50.
10. Scolari F, Delbarba E, Santoro D, Gesualdo L, Pani A, Dallera N, et al. Rituximab or Cyclophosphamide in the Treatment of Membranous Nephropathy: The RI-CYCLO Randomized Trial. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2021 Apr;32(4):972–82.
11. van den Brand JAJG, 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 JASN*. 2017 Sep;28(9):2729–37.
12. 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*. 2019 Jul 4;381(1):36–46.
13. Cremoni M, Agbekodo S, Teisseyre M, Zorzi K, Brglez V, Benzaken S, et al. Toxic Occupational Exposures and Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2022 Nov;17(11):1609–19.
14. Teisseyre M, Cremoni M, Boyer-Suavet S, Crepin T, Benzaken S, Zorzi K, et al. Rituximab Immunomonitoring Predicts Remission in Membranous Nephropathy. *Front Immunol [Internet]*. 2021 [cited 2023 Mar 17];12. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.738788>
15. 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 CJASN*. 2011 Jun;6(6):1286–91.
16. Grupper A, Cornell LD, Fervenza FC, Beck LH, Lorenz E, Cosio FG. Recurrent Membranous Nephropathy After Kidney Transplantation: Treatment and Long-Term Implications. *Transplantation*. 2016 Dec;100(12):2710–6.

Source du document

Rédaction et validation : , Barbara Seitz-Polski, Maxime Teisseyre, Jacques Fourcade
Pour la Commission néphrologie clinique de la SFNDT

Date de publication : septembre 2024